

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

---

ANNÉE 1932

---

# THÈSE

N° 72

---

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932.*

PAR

**Charley CHUBB**

Né le 26 juillet 1908 à Paris (Seine).

---

## LE FORMOL EN BIOLOGIE

INNOCUITÉ DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES DE FORMOL

CHEZ LE CHIEN

---

JURY { *Président* : M. LÉON BINET, Professeur à la Faculté de Médecine  
          { *Assesseurs* { M. NICOLAS { Professeurs à l'École Nationale  
                          { M. PANISSET { Vétérinaire d'Alfort.

---

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

---

1932



# **LE FORMOL EN BIOLOGIE**

**INNOCUITÉ DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES  
DE FORMOL  
CHEZ LE CHIEN**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41552604\\_0051](https://archive.org/details/IA41552604_0051)

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

---

ANNÉE 1932

---

# THÈSE

N° 72

---

POUR LE  
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

DIPLÔME D'ÉTAT

*Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932.*

PAR

**Charley CHUBB**

Né le 26 juillet 1908 à Paris (Seine).

---

## LE FORMOL EN BIOLOGIE

INNOCUITÉ DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES DE FORMOL

CHEZ LE CHIEN

---

JURY { *Président* : M. LÉON BINET, Professeur à la Faculté de Médecine  
          { *Assesseurs* { M. NICOLAS { Professeurs à l'École Nationale  
                          { M. PANISSET { Vétérinaire d'Alfort.

---

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

---

1932

# PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

*Directeurs honoraires* : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

*Directeur* : M. E. NICOLAS

*Professeurs honoraires* : MM. G. BARRIER, Inspecteur général  
honoraire des Ecoles Vétérinaires; P.-J. CADIOT,  
H. VALLÉE

## PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

|                                                                                                                                          | MM.                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Anatomie descriptive des animaux domestiques. . .                                                                                        | BRESSOU.                  |
| Physiologie, thérapeutique générale. . . . .                                                                                             | MAIGNON.                  |
| Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie.                                                                                    | NICOLAS.                  |
| Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; Zoo-<br>logie . . . . .                                                                | HENRY.                    |
| Pathologie médicale des équidés et des carnassiers,<br>clinique; sémiologie et propédeutique, jurispru-<br>dence. . . . .                | ROBIN.                    |
| Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers,<br>clinique; anatomie chirurgicale; médecine opéra-<br>toire et ferrure. . . . . | COQUOT.                   |
| Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire,<br>clinique; médecine opératoire, obstétrique . . .                               | LESBOUYRIES.              |
| Pathologie générale et microbiologie, maladies micro-<br>biennes et police sanitaire, clinique. . . . .                                  | PANISSET.                 |
| Histologie et embryologie, anatomie pathologique;<br>autopsies. . . . .                                                                  | PETIT.                    |
| Zootchnie et économie rurale. . . . .                                                                                                    | DECHAMBRE.                |
| Agronomie, botanique et hygiène; matière médi-<br>cale . . . . .                                                                         | { DECHAMBRE.<br>et HENRY. |
| Industrie et contrôle des produits d'origine animale.                                                                                    | VERGE.                    |

## PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. LESBOUYRIES

## CHEF DE TRAVAUX AGRÉGÉ

M. SIMONNET

## CHEFS DE TRAVAUX

MM. BRION, GORET, MONVOISIN, MOUSSU (R.), VALADE

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions  
émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être consi-  
dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner  
ni approbation, ni improbation.



A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE, A MON PÈRE

*en gage d'affection et de  
reconnaissance.*

A MA FEMME

A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

AUX MIENS, A MES AMIS

A Monsieur le PROFESSEUR LÉON BINET

*qui nous a fait le grand  
honneur d'accepter la pré-  
sidence de notre jury.*

A Monsieur le PROFESSEUR NICOLAS

Directeur de l'École Vétérinaire d'Alfort  
Officier de la Légion d'honneur

A Monsieur le PROFESSEUR PANISSET

Professeur à l'École Vétérinaire d'Alfort  
Auditeur au Conseil supérieur d'Hygiène  
Chevalier de la Légion d'honneur

A Mon Ami PIERRE GORET

Chef de travaux à l'École  
Vétérinaire d'Alfort

A tous Mes MAITRES de l'ÉCOLE  
VÉTÉRINAIRE d'ALFORT



## TABLE DES MATIÈRES

|                       |    |
|-----------------------|----|
| INTRODUCTION. . . . . | 13 |
|-----------------------|----|

### PREMIÈRE PARTIE

#### LE FORMOL

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| Historique. . . . .                    | 17 |
| Propriétés physiques . . . . .         | 18 |
| Propriétés chimiques . . . . .         | 19 |
| Etat naturel et origine. . . . .       | 22 |
| Préparation industrielle. . . . .      | 25 |
| Effets physiologiques.                 |    |
| A) Sur les végétaux. . . . .           | 26 |
| B) Sur l'homme et les animaux. . . . . | 27 |

### DEUXIÈME PARTIE

#### ACTION DU FORMOL

#### SUR CERTAINES SUBSTANCES ET PRINCIPES FIGURÉS ET NON FIGURÉS

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| CHAP. I. — Action sur le sang et ses constituants. |    |
| 1° Sur les globules rouges. . . . .                | 33 |
| 2° Sur le sérum. — Formolgélification. . . . .     | 36 |
| CHAP. II. — Action sur les anticorps. . . . .      | 42 |
| CHAP. III. — Action du formol sur les antigènes.   |    |
| A) Action sur les diastases . . . . .              | 45 |
| B) Action sur les toxines. — Anatoxines.           |    |
| Historique. . . . .                                | 47 |

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Propriété de l'anatoxine diphtérique et des<br>anatoxines en général . . . . .                                            | 51 |
| Les diverses anatoxines . . . . .                                                                                         | 52 |
| Mécanisme de la transformation des toxines en<br>anatoxines. . . . .                                                      | 63 |
| C) Action sur les microbes. — Anavaccins.                                                                                 |    |
| Action sur les microbes . . . . .                                                                                         | 66 |
| Les divers anavaccins et anacultures. . . . .                                                                             | 68 |
| Sur le mécanisme de l'action bactéricide . . . . .                                                                        | 78 |
| Valeur des antigènes, formolés dans les réactions<br>utilisées pour le diagnostic des maladies con-<br>tagieuses. . . . . | 80 |
| D) Action sur les ultravirus. — Ultravirus formolés .                                                                     |    |
| 1 <sup>o</sup> Immunisation contre les pestes animales. . . . .                                                           | 81 |
| 2 <sup>o</sup> Immunisation par les virus formolés des ecto-<br>dermoses . . . . .                                        | 85 |
| 3 <sup>o</sup> Immunisation contre la fièvre aphteuse . . . . .                                                           | 88 |
| 4 <sup>o</sup> , 5 <sup>o</sup> , 6 <sup>o</sup> , 7 <sup>o</sup> , 8 <sup>o</sup> , Autres ultravirus formolés. . . . .  | 90 |
| CHAP. IV. — Action sur la tuberculine. . . . .                                                                            | 93 |

## TROISIÈME PARTIE

### APPLICATIONS PRATIQUES

#### DES PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DU FORMOL

##### CHAP. I. — Désinfection et stérilisation.

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 1 <sup>o</sup> Fumées et aldéhyde formique. . . . .               | 97  |
| 2 <sup>o</sup> Désinfection par les vapeurs de formol. . . . .    | 98  |
| 3 <sup>o</sup> Désinfection par les solutions formolées . . . . . | 100 |
| 4 <sup>o</sup> Stérilisation par les vapeurs de formol. . . . .   | 101 |
| 5 <sup>o</sup> Action du formol sur le bacille de Koch. . . . .   | 102 |

##### CHAP. II. — Fixation et conservation . . . . .

##### CHAP. III. — Le formol en thérapeutique . . . . .

|                                                          |     |
|----------------------------------------------------------|-----|
| 1 <sup>o</sup> Usage externe. . . . .                    | 109 |
| 2 <sup>o</sup> Administration « per os ». . . . .        | 111 |
| 3 <sup>o</sup> Administration par voie veineuse. . . . . | 113 |

QUATRIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

EFFETS DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES

DE FORMOL CHEZ LE CHIEN

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| TECHNIQUE . . . . .     | 119 |
| CONCLUSIONS . . . . .   | 123 |
| CONCLUSION . . . . .    | 128 |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . . | 131 |



# LE FORMOL EN BIOLOGIE

## INNOCUITÉ DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES DE FORMOL CHEZ LE CHIEN

---

### INTRODUCTION

Le formol, ce composé très simple de la chimie organique, présente des propriétés complexes qui lui donnent son allure particulière, une importance considérable en chimie et en physiologie, et lui assurent un rôle intéressant en biologie générale.

Ce corps, d'une plasticité chimique remarquable, trouve l'origine de sa valeur et la multiplicité de ses applications dans une action antiseptique normalement brusque, et qui, ménagée, permet l'obtention facile de multiples vaccins (antitoxiques et antimicrobiens) et la généralisation de son emploi dans le domaine si varié de la biologie.

Sa valeur thérapeutique n'est ignorée de personne : dans les cas d'échecs des médications spécifiques, c'est à lui que l'on a recours : il est le « remède — souvent merveilleux — de la dernière heure ». Mais peu de praticiens osent l'utiliser couramment, car il a passé et passe encore pour un remède dangereux.

Il nous a paru intéressant de grouper l'ensemble des recherches effectuées sur le formol ou à l'aide du formol, et de retenir celles qui ont abouti à des succès constants et éprouvés. Nous n'avons pas la prétention de tout dire sur le formol, ni d'en révéler quelque nouvelle propriété. Ce travail — modeste et nécessairement incomplet — cette monographie que nous avons faite aussi vaste qu'il nous était possible, aura dépassé son but si elle réussit à fixer l'attention des praticiens sur les possibilités de l'emploi du formol, et si en ce qui

concerne certaines questions, elle peut éviter en partie, à certains chercheurs, l'obligation de recherches bibliographiques parfois très longues.

Etant donné l'emploi courant du formol — en particulier à l'étranger — dans la thérapeutique des grands animaux, nous en avons tenté l'utilisation par voie veineuse et observé les effets sur l'organisme du chien sain.

Nous ne saurions commencer notre travail sans remercier ici M. le Professeur NICOLAS, Directeur de l'École d'Alfort, qui a toujours montré une bienveillante indulgence à notre égard au cours de nos quatre années d'études, et a bien voulu faire partie de notre Jury.

A M. le Professeur PANISSET, qui a été pour nous un Maître bienveillant et attentionné dont l'enseignement et les excellents conseils nous ont aidé et soutenu, nous apportons le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

Nous ne saurions oublier le bon accueil qui nous fut réservé au laboratoire des Maladies contagieuses où M. L. PANISSET nous a permis d'entreprendre quelques recherches personnelles.

Nous prions notre ami Pierre GORET, chef de travaux à l'École d'Alfort, qui nous a guidé dans notre travail et dont l'active et cordiale collaboration nous fut précieuse pour la mise au point et la rédaction de la Deuxième Partie de notre thèse, de croire à nos remerciements et à notre bonne amitié.

Nous rappelons notre grande affection à Mme C. ЧУББ, qui dans l'élaboration de notre travail nous fut, grâce à ses solides connaissances générales et scientifiques une collaboratrice de tous les instants.

PREMIÈRE PARTIE

LE FORMOL



## HISTORIQUE

L'aldéhyde formique comme la plupart des corps de la chimie organique, était prévu bien avant d'avoir été isolé. Son importance chimique avait été entrevue par BERTHELOT, dès 1860 (1) et, bien mieux, le même auteur, en 1864, dans ses *Leçons sur les méthodes générales de synthèse* au Collège de France, rappelait que le groupement  $\text{CH}_2\text{O}$  (celui-là même qui caractérisera le formol) était le point de départ des composés naturels des végétaux.

Ce n'est qu'en 1867, qu'HOFFMANN le produisit et put en recueillir une quantité appréciable (2), en faisant passer un mélange d'air et de vapeurs d'alcool méthylique sur une spirale de platine incandescente.

Restait à lui attribuer la formule qui lui donnerait sa personnalité. Par analogie avec l'étude de l'aldéhyde éthylique il prépara le dérivé sulfuré de l'aldéhyde méthylique; par analyse de ce composé cristallin, il aboutit à la formule  $\text{CH}_2\text{S}$ , ce qui prouvait l'existence antérieure d'un corps de formule  $\text{CH}_2\text{O}$ .

Le formol connu alors, comme toute nouveauté, une vogue qu'il eut la chance de ne pas voir s'éteindre et qui, à la faveur même de quelques éclipses mal motivées, alla en rebondissant de plus en plus, jusqu'à la faveur universelle dont il jouit actuellement dans le traitement et la prophylaxie des infections microbiennes.

Il est à remarquer que ce qui donne au formol sa valeur actuelle fut ce qui attira l'attention des premiers auteurs qui l'étudièrent : en 1886, LOEW signale ses propriétés toxiques pour les plantes et certains micro-organismes. BÜCKNER et SEGALL constatent que ses

vapeurs s'opposent au développement des cultures sur gélatine.

L'étude méthodique et complète du formol fut entreprise par TRILLAT en 1888. C'est grâce à lui que ses applications furent multipliées et qu'il est obtenu à bon compte aujourd'hui. Bactériologiste, il a étudié l'action du formol sur les microbes et a préconisé son emploi en temps d'épidémie.

Depuis, de nombreux chercheurs — dont les noms seront cités dans les chapitres qui suivent — se sont donnés à l'étude attachante des actions complexes du formol et de ses possibilités merveilleuses en biologie.

### PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

La majorité des auteurs emploient indifféremment les noms formol, aldéhyde formique, formalhdéhyde, formaline, méthanal pour désigner le liquide commercial et spécifient aldéhyde formique pur, formol en vapeur lorsqu'il s'agit du gaz.

Le composé pur est gazeux à la température ordinaire : c'est l'aldéhyde formique ou formaldéhyde, ou mieux méthanal. A peu près de même poids que l'air ( $d = 1,06$ ), il a une odeur forte, il provoque les larmes, donne une impression de brûlure sur les muqueuses. On peut le liquéfier facilement à une température de  $-30^{\circ}$  et l'on recueille un liquide qui bout vers  $-21^{\circ}$ .

Sa principale propriété physique pratique est sa solubilité dans l'eau. Industriellement, c'est la solution aqueuse de méthanal que l'on obtient et c'est sous cette forme qu'il est presque toujours employé. Cette solution, ou formol commercial, titre 35 à 40 % d'aldéhyde; elle contient, en outre, 10 à 15 % d'alcool méthylique et des traces d'acides formique et acétique. Par des procédés chimiques, on peut pousser la concentration en aldéhyde jusqu'à 52 %. Au-delà, les phénomènes de polymérisation sont spontanés et s'intensifient à un

tel point qu'il est inutile pratiquement d'aller jusqu'à une telle concentration.

Dans les solutions ordinaires, il se forme, à la longue, sous l'influence de la lumière, de l'évaporation, de l'alcalinité du verre, un dépôt blanc de polymères hydratés. Aussi, pour garder le formol intact le plus longtemps possible, conseille-t-on de le garder dans des récipients bien clos et entourés de papier noir.

Par distillation de solutions diluées, on obtient des distillats contenant de plus en plus d'aldéhyde formique, jusqu'à concentration de 8 %. Au-dessus de 8 %, c'est le contraire qui a lieu (17). Cette propriété a été appliquée aux essais faits en vue de détruire les spores au moyen de mélanges de vapeur d'eau et de vapeur de formaldéhyde.

### PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Le mode de formation et l'étude des propriétés chimiques du formol ont conduit à lui donner la formule développée  $\text{H} - \text{CHO}$ , tout au moins à l'état gazeux.

C'est la première aldéhyde de la série grasse; elle correspond au méthane, à l'alcool méthylique, à l'acide formique, d'où ses noms de méthanal, d'aldéhyde méthylique et d'aldéhyde formique. Elle présente les propriétés des aldéhydes, mais sa formule simple, exempte de tout carbone autre que celui du radical aldéhyde, la classe à part. Certains auteurs considèrent le formol comme la plus simple des cétones :  $\text{H} - \text{CO} - \text{H}$ .

Nous n'entrerons pas ici dans la totalité, ni dans les détails des réactions chimiques. Nous donnerons seulement un aperçu de la figure du méthanal et nous signalerons des réactions ou des groupes de réactions qui laissent entrevoir son importance pratique, physiologique ou biologique.

L'aldéhyde formique est un corps stable. La chaleur ne le détruit qu'au rouge. GAUTHIER (10), après avoir

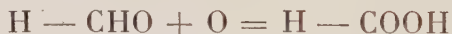
remarqué que la réduction de l'oxyde de carbone par l'hydrogène, au rouge, donnait des traces de formaldéhyde, a tenté la dissociation de celle-ci : vers 600 à 700°, il a obtenu un dédoublement qui, très sensiblement, pouvait se traduire par



La vapeur d'eau, à haute température, détruit l'aldéhyde en produisant de l'acide formique et de l'alcool méthylique. A 200°, DELÉPINE (4) trouve même de l'anhydride carbonique et de l'oxyde de carbone.

Bien que l'aldéhyde formique soit très stable, il se prête à des modifications très variées. Il doit sa mobilité chimique à son état de forme intermédiaire et à la légèreté de sa molécule.

Le passage de l'aldéhyde à l'acide formique se fait très facilement et donne au formol ses propriétés réductrices énergiques :



Il réduit, en particulier, tous les sels des métaux lourds, en mettant en liberté le métal même, dans le cas du cuivre et de l'argent.

Comme toutes les aldéhydes, le formol donne, avec certains composés, des produits cristallisés qui permettent de le reconnaître et de l'obtenir pur, ces corps cristallisés se décomposant très facilement pour redonner l'aldéhyde. En particulier, le formol se combine avec tous les bisulfites métalliques, et l'un de ces produits  $\text{SO}^2\text{CuH}$ ,  $\text{H-CHO}$  est la bouillie de Jacquemin-Gisnel, employée dans les vignobles. Avec l'ammoniac, il y a production de cristaux d'hexaméthylènetétramine ou urotropine, soluble dans l'eau, stable seulement en présence d'alcalis, et qui par ébullition sous pression réduite, donne du formol et de l'ammoniac. La combinaison de la formaldéhyde avec l'hydroxylamine, per-

met un titrage du formol par le chlorhydrate d'hydroxylamine en excès : l'acide chlorhydrique mis en liberté est proportionnel au formol ajouté.

Dans ces réactions, la chaîne d'atomes de carbone (l'unique chaînon pour le méthanal) n'est pas modifié. Mais dans toute une série de réactions, en particulier avec les composés organiques, il se produit une modification de la chaîne des atomes de carbone, toujours dans le sens de la complication. Ces réactions ont une importance considérable dans les synthèses, et sont en particulier à la base des synthèses chez les végétaux.

Comme toutes les aldéhydes, le formol se polymérise très facilement : ces polymères sont très nombreux et la plupart mal définis. Le plus commun est le trioxyméthylène, poudre blanche qui, chauffée, donne de l'aldéhyde gazeux.

Par polymérisations successives, plusieurs savants, en particulier E. FISCHER en 1914 (cité par ANDRÉ (23)) ont réalisé la production de glucides.

Au contact de chaux, ou sous l'action de la lumière solaire pendant un mois (INGHILIERI, 1912), ou mieux des rayons ultra-violets (BALY, HEILBRON et BARKER, 1921), le formol se condense avec lui-même pour donner des sucres réducteurs.

Les condensations avec les autres composés organiques sont, pourrait-on dire, illimitées. Certaines ont l'avantage de donner des composés inodores (condensations avec les scatols, les mercaptans, les gaz amidés). L'action sur les alcaloïdes et les tanins permet d'en faire disparaître le goût amer, mais présente surtout de l'intérêt parce qu'elle a permis d'envisager une hypothèse — d'ailleurs très risquée — sur le mode de production de ces corps chez les végétaux. Avec les phénols et les crésols, le formol se condense en donnant la bakélite (isolant) et d'autres résines synthétiques. De nombreuses combinaisons, en particulier avec des composés aminés, donnent des produits colorés (industrie des *couleurs transformées* de TRILLAT) et servent ainsi

en analyse à déceler et doser le formol, ou ces corps à parties aminées, ou leur azote (SØRENSEN cité par HENRIQUES et GJALDBÆK (14).

Nous terminerons en insistant sur l'action du formol sur les matières albuminoïdes. Le mécanisme chimique n'est pas connu avec précision; il semble qu'il y ait combinaison de l'aldéhyde avec la partie aminée de ces composés complexes. Quoi qu'il en soit, cette action est extrêmement importante: le formol coagule les albuminoïdes (32) et les transforme en corps insolubles dans l'eau et dans la plupart des dissolvants (33). Cette propriété est la source de nombreuses industries (tannage, galalithes), et permet la conservation des pièces anatomiques. Mais si nous insistons particulièrement c'est que cette coagulation des matières albuminoïdes est le pivot de toutes les propriétés biologiques du formol.

### ÉTAT NATUREL ET ORIGINE

Nous venons de signaler que l'aldéhyde formique est un des corps les plus simples de la chimie organique et capable de nombreuses transformations qui compliquent son poids moléculaire et donnent des corps complexes. Inversement, il est capable de se former par désintégration de ces molécules compliquées.

C'est ce qui se passe dans la combustion incomplète de nombreux composés organiques. Ainsi, quand une lampe à alcool fonctionne, l'odeur caractéristique et irritante du formol se répand très rapidement et avec force. Les combustibles ordinaires en fournissent des quantités appréciables, surtout le bois (6) et en particulier, le bois de chêne (0,53 g. par kilo); la présence de parois de fonte, de cuivre rouge, influent notablement sur la quantité de formol produite (5): le chêne en donne ainsi 1,7 g. (d'après COULOUMA 20). TRILLAT (421) signale les quantités considérables d'aldéhyde

formique (de 2 à 5 g. par 100 g. de matières brûlées), dégagées par la combustion de certaines substances : sucre, racines de betteraves, baies de genièvre, benjoin et, d'une manière générale, de toutes plantes où graines riches en sucres ou en essences. Dans la fumée de tabac, il trouve de 0,07 à 0,12 % de formaldéhyde (417) : les quantités les plus fortes correspondent au tabac fumé dans des pipes en terre.

La présence d'aldéhyde formique dans les produits gazeux de la plupart des combustions, explique qu'on le trouve dans l'atmosphère : ses réactions d'analyse les plus simples le décèlent, presque uniquement dans l'air des villes et de leurs environs immédiats ; à Paris, en particulier, un papier au chlorhydrate de rosalinine vire toujours au bleu.

Les premières recherches quantitatives furent faites par LÉVY et HENRIET (cités par TRILLAT (421) qui, au cours d'analyses d'air atmosphérique trouvèrent ce gaz ; par des mesures délicates, ils le dosèrent et arrivèrent à en déceler 0,024 à 0,055 g. pour 100 mètres cubes d'air. On a calculé qu'à Paris, la production annuelle d'aldéhyde formique, par combustions incomplètes, dépasse la fabrication mondiale : un million de kilos (d'après COULOUMA).

Les aliments soumis à l'action des fumées s'imprègnent d'aldéhyde formique, dans des proportions qui varient de 0,5 à 2,1 mg. par 100 g. de substance alimentaire, et qui montent à 2,6 mg. pour l'andouille de Vire (6, 7). Le caramel, résidu de la combustion incomplète du sucre, en renferme un minimum de 30 mg. et l'on en retrouve plus ou moins dans toutes les substances caramélisées.

La désagrégation des molécules de composés organiques complexes se fait également au cours des fermentations. Là aussi, on décèle du méthanal, comme TRILLAT (cité par MONVOISIN) (7) et PERRIER (6) l'ont noté, en 1907. Trois ans plus tard, VOISENET (9) met en évidence la production de petites quantités d'aldéhyde

formique dans l'oxydation de l'alcool éthylique (dépourvu de tout alcool méthylique), en particulier par les *mycoderma vini* et *aceti*. En 1916, MAUSER (25) recherche et dose l'aldéhyde formique dans les fermentations; il en trouve 0,1 mg. par kilo de choucroûte et 0,4 mg. par kilo de concombres fermentés.

A côté de ces productions naturelles d'aldéhyde formique, nous signalerons sa présence chez les êtres vivants.

A l'heure actuelle, sa présence dans les végétaux supérieurs est considérée comme certaine. Sa recherche, provoquée par les hypothèses de BERTHELOT (1864), BOUSSINGAULT (1868) et BAYER (1870) sur la synthèse des sucres après formation d'aldéhyde formique à partir du gaz carbonique absorbé, a suscité d'innombrables expériences. Les physiologistes s'acharnaient à vouloir la découvrir, surtout lorsque sa synthèse à partir de gaz carbonique et de vapeur d'eau, ou d'oxyde de carbone et d'hydrogène, fut réalisée au laboratoire, ainsi que celle des sucres par condensations successives de cette aldéhyde. La grande difficulté à la déceler provenait d'abord de ce que les plantes contiennent d'autres aldéhydes, et surtout de ce qu'elle est une forme extrêmement mobile, surtout dans le milieu végétal, riche en catalyseurs naturels. Ce n'est qu'en 1912, avec CURTIUS et FRANZEN (12) qu'apparaissent les premières certitudes : dans un kilo de feuilles vertes de hêtre, ils caractérisent (en les transformant en acide formique) 0,8613 mg. d'aldéhyde formique. Cependant, bien des expérimentateurs ne peuvent la mettre en évidence dans les végétaux.

Nous ne nous attarderons pas au processus de la formation de glucides par ces hypothèses séduisantes, extrêmement commodes pour expliquer les choses et dont les arguments en faveur et contre s'équilibrent (G. ANDRÉ 23 et R. COMBES 31). D'autre part, de nouvelles hypothèses viennent à l'encontre : l'aldéhyde formique des végétaux supérieurs serait un des pro-

duits de décomposition photolytique des acides végétaux. Peut-être faudra-t-il dire adieu à la merveilleuse hypothèse dont Berthelot fut l'illustre promoteur, si merveilleuse que des auteurs, après avoir réalisé la photosynthèse de l'aldéhyde formique, en présence de colloïdes inorganiques, remarquaient que cette synthèse pourrait être celle-là même qui s'est trouvée à la base de la formation de la première matière vivante (MOORE et WEBSTER (14)).

La présence du formol dans le sang n'avait pas cette importance et n'a pas connu cette recherche fiévreuse et ces belles hypothèses. Il y existe cependant, mais en proportions infimes : ABELOUS et DELAS (24) qui l'ont décelé en 1926, en ont trouvé de 1/10.000.000 à 1/1.000.000 dans le sang artériel, et 1/400.000 dans celui de la veine cave inférieure. L'origine de ce formol n'a point éveillé grande curiosité : peut-être est-il un produit de désintégration au cours du métabolisme général, ou n'est-il pas, plus simplement, le formol introduit dans l'organisme par l'air et les aliments, qui s'élimine tel quel.

## PRÉPARATION INDUSTRIELLE

Toutes ces sources de formol, disséminées et relativement faibles chacune, sont incapables d'alimenter la consommation. Aussi l'aldéhyde est-il préparé industriellement : le procédé de la fabrication est celui-là même par lequel HOFFMAN la découvrit : oxydation des vapeurs d'alcool méthylique, procédé rendu pratique par TRILLAT. A l'heure actuelle, l'oxydation se fait sur du coke chauffé vers 600°, dans des appareils qui varient avec les usines. Les produits de l'oxydation, riches en aldéhyde formique, arrivent dans l'eau et s'y dissolvent en donnant le formol commercial.

Cette solution, traitée par l'acide sulfurique, précipite des flocons blancs de trioxyméthylène ordinaire

qui donnent, après dessiccation complète, une poudre blanche très facile à transporter et à manier, et qu'il suffit de chauffer pour la dédoubler en aldéhyde formique très pur.

## EFFETS PHYSIOLOGIQUES

A) *Sur les végétaux.* — L'action du formol sur les cellules végétales est considérée comme toxique, même à faible concentration (d'après COMBE (31), et en admettant l'hypothèse de BAYER, les auteurs considèrent qu'il doit se polymériser au fur et à mesure de sa formation. Les premiers essais de nutrition par solutions diluées d'aldéhyde formique, tentés en vue de prouver la synthèse des sucres de la plante à partir de cette aldéhyde, ne furent pas satisfaisants, *l'aldéhyde méthylique étant, même à faible dose, un corps très toxique* (d'après G. ANDRÉ (23).

Les expériences ultérieures semblent contredire cette opinion : bactéries, champignons, végétaux supérieurs paraissent s'accommoder et profiter d'une nutrition légèrement formolée. Ainsi *Spirogyra*, privée de gaz carbonique, se nourrit aux dépens d'une solution contenant de petites quantités d'aldéhyde formique et des haricots vivent parfaitement dans une atmosphère en contenant jusqu'à 1,3 % (BOKORNY, cité par Combe). Pozzi-Escot (13) remarque qu'il n'y a pas *acclimatation* des levures à l'aldéhyde formique, mais nutrition des levures à ses dépens. Cette aptitude à absorber le formol continue à être signalée, en 1920, par BOITEUX (16) à propos de *Tricoderma viride* (l'auteur remarque qu'ainsi s'explique le développement si fréquent des moisissures dans les solutions formolées des collections); par MOORE et WEBSTER, par JACOBY (cité par G. ANDRÉ).

En 1922, E. et G. NICOLAS (22) nourrissent des haricots dans un liquide nutritif contenant 0,325 g. de formol à 40 %; ils font remarquer que tant qu'il n'y a pas

ou qu'il y a insuffisamment de chlorophylle, l'aldéhyde formique exerce une action toxique; dès que la chlorophylle peut jouer son rôle, l'influence de cette aldéhyde devient favorable. De SCHRYVER, en 1910 (cité par COULOUMA) avait déjà signalé que le formol se combinait à un constituant de la chlorophylle et sous cet état ne pouvait être toxique. Il y aurait équilibre entre le formol combiné et le formol qui reste libre, et à mesure que celui-ci se polymériserait ou disparaîtrait, le formol combiné serait libéré; mais toujours la quantité de formol libre serait réglée de façon à n'être pas toxique pour la plante.

B) *Sur l'homme et les animaux.* — A la suite des premiers travaux de TRILLAT, le formol prend une importance extraordinaire. Ses applications se multiplient dans tous les domaines; mais bientôt il est attaqué vigoureusement. Sa manipulation dessèche et durcit l'épiderme; il provoque de l'eczéma, des éruptions et l'on va même jusqu'à lui reprocher une activité physiologique désastreuse: on le dit toxique, capable d'accidents mortels. Les auteurs s'attachent alors à la recherche des doses minima mortelles (TRILLAT et BERLIOZ, 1892; BOSC et BATAILLÉS, 1896; PILLET, LACASTE, 1913; (cités par PENNANÉAC'H, 28); et POTTEVIN (3).

En injection sous-cutanée, les doses varient de 0,8 à 1,2 c. c. de formol commercial pur par kilo de poids vif. Par la voie veineuse, elles sont beaucoup plus faibles: de 0,04 à 0,09 c. c., et, suivant la dilution du formol, de 0,136 à 0,36 c. c. Par ingestion aussi, le formol peut provoquer la mort: ainsi BUHLER (21) rapporte l'intoxication de volailles ayant absorbé les résidus de désinfection par le formol et PENNANÉAC'H, (28) dans ses observations médicales, signale des cas d'empoisonnements par ingestion de 5 c. c. de formol pur.

Dans tous les cas, la mort est précédée de sécrétions lacrymale et nasale; de nausées, de vomissements, de grand ralentissement du pouls (WINSLOW cité par MUL-

DOON (514); puis, l'animal est pris de convulsions et meurt dans le coma, par congestion pulmonaire dit DOLD (en 1924). A l'autopsie, on relève de la congestion intense du foie et des reins, une altération nette des fibres du cœur et des cellules bordantes de l'estomac; la rate et les capsules surrénales sont semées de blocs de pigments (28). POTTEVIN (3) signale que le sang d'un lapin mort par intra-veineuse de formol est coagulé dans toute l'étendue du système circulatoire.

Mais l'action ne présente pas toujours cette brutalité : les animaux peuvent résister à des doses supérieures aux doses mortelles, mais réparties en injections journalières; les sujets d'expérience présentent alors une altération lente de l'état général et meurent souvent cachectiques, au bout de quelques semaines (3). D'après BOSCH et BATAILLÉS, des injections répétées rendraient l'animal de plus en plus intolérant.

Des expositions prolongées et répétées à des vapeurs de formol, intoxiquent et peuvent devenir mortelles : des cobayes exposés une ou plusieurs heures par jour dans une atmosphère contenant du formol meurent en quelques jours (3) ou en quelques mois (SABRAZÉS (30) suivant la technique employée par les expérimentateurs.

Au cours de ces intoxications chroniques, les chercheurs ont constaté : de la nécrose avec vastes escarres aux points d'injection, l'inflammation et la sclérose des tissus en contact avec le formol (vaisseaux sanguins pour la voie veineuse; tractus digestif pour l'ingestion; pituitaire et muqueuse bronchique lors d'inhalation); une hyperleucocytose; la perte de contractilité des muscles; l'apparition de diarrhée, de coliques et de troubles circulatoires : tachycardie paroxystique, pseudo-asthme cardiaque (d'après COULOUMA). Pour DOLD, les phénomènes de choc seraient dus à l'irritation par le formol de l'endothélium des vaisseaux et des muscles. Pour VECHIN et GAUTRELET (26, 27), le ralentissement et l'augmentation des amplitudes du cœur seraient dus à une exaltation du pneumogastrique et non à l'alté-

ration du myocarde; quant à l'hypotension, elle serait à la fois d'origine bulbaire et périphérique.

Toutes les observations sur la toxicité du formol se répartissent en deux groupes : l'un rassemble des accidents dus au pouvoir irritant du formol; l'autre, des phénomènes généraux remarquables en ce qu'ils sont les mêmes que ceux observés quand l'organisme est privé pathologiquement de son adrénaline. Comme le fait remarquer VAL (527), ces troubles consécutifs à l'administration de formol sont précisément atténués ou supprimés par des injections d'adrénaline. Or, ABELOUS et DELAS (24) ont montré que le sang normal contient du formol qui neutraliserait une partie de l'adrénaline sécrétée par les surrénales. Par introduction de formol supplémentaire, l'adrénaline est neutralisée plus ou moins totalement suivant les quantités introduites dans l'organisme et l'aptitude des surrénales à sécréter l'adrénaline.

Il faut remarquer que dans tous les cas d'étude d'intoxication et de mort, les proportions de formol sont de beaucoup supérieures à celles qu'elles peuvent atteindre pratiquement.

Les cas d'intoxication grave à la suite de désinfection de locaux ou de manipulations de formol sont très rares, pour ne pas dire inexistantes. *Il ne faut donc pas considérer le formol comme toxique, mais bien comme très irritant*, conclusion à laquelle aboutissait POTTEVIN en 1896; encore faut-il qu'il soit employé ou manipulé à des doses relativement fortes ou régulières (34).

Son action nocive sur l'organisme est pratiquement nulle. Des volailles nourries pendant longtemps avec des graines désinfectées au formol n'en ont aucunement souffert (WICKWARE) (19); des veaux (PRICE) (99) et des chiens (DUPUIS et HERMANS) (8) nourris avec du lait formolé à 1/10.000, n'ont aucun trouble et prennent du poids; mieux, DUPUIS et HERMANS constatent une croissance plus rapide de leurs chiens d'expérience vis-à-vis des témoins.

Une expérimentation beaucoup plus vaste et riche d'exemples n'est-elle pas en cours depuis que les hommes absorbent des quantités de formol, considérables avons-nous noté, par leurs aliments et par la fumée de tabac? Et a-t-on quelquefois signalé des cas d'amaigrissement ou de mort par cachexie dus à des alimentations à base de choucroûte, de viandes fumées ou d'andouille de Vire?

DEUXIÈME PARTIE

**ACTION DU FORMOL SUR CERTAINES  
SUBSTANCES ET PRINCIPES FIGURÉS  
ET NON FIGURÉS**



## CHAPITRE PREMIER

### ACTION DU FORMOL SUR LE SANG ET SES CONSTITUANTS

#### I. — ACTION SUR LES GLOBULES ROUGES

*(Fixation — sédimentation —  
conservation et stabilisation)* (487).

L'action conservatrice et fixatrice du formol sur les cellules animales est connue depuis longtemps. F. BLUM (35) remarque que dans les coupes traitées par ce liquide les hématies ne subissent aucune altération. BENARIO (36) le premier, démontre la propriété fixatrice de ce corps sur les globules rouges. EUGEL (37) fixe le sang avec une solution de formol à 1/10. MARCANO (38) fait une étude systématique de l'action de l'aldéhyde formique sur les globules rouges. Des recherches de ces différents auteurs, il résulte que les vapeurs de formol et le formol pur fixent les globules de sang desséché en une ou deux minutes, mais les empêche de prendre les matières colorantes: l'affinité pour l'éosine, en particulier, disparaît. Les solutions alcooliques à 1/10 ou aqueuses à 1/6 permettent la fixation et la coloration. La solution de formol dans le sérum de MALASSEZ (sulfate de soude, D. 1020) ou dans les solutions de chlorure de sodium conserve les globules d'une façon remarquable; toutefois le formol déforme les hématies; les globules se ratatinent et prennent la forme de petits pelotons. Cette altération diminue, d'ailleurs, par l'hydratation. Le diamètre des globules apparaît diminué dans les solutions formolées de sulfate de soude et augmenté dans les préparations sèches

(MALASSEZ). Enfin, le formol provoque une sédimentation rapide et complète des globules rouges quand on l'ajoute en solution au sang.

Ce qu'il est intéressant d'étudier ici est surtout l'action du formol sur les propriétés biologiques des hématies.

STEWART (40), le premier en 1901, en fait une étude très complète dans un mémoire consacré à l'exposé de recherches sur l'hémolyse. Il remarque que sous l'action du formol l'hémoglobine est transformée en méthémoglobine et que les globules de bœuf additionnés, à parties égales, avec une solution d'aldéhyde formique à 4 % dans le chlorure de sodium, ne sont pas laqués par l'eau distillée ni par l'action des agents hémolytiques ordinaires. Mais ils peuvent être laqués par le chauffage avec de l'eau ammoniacale.

GUYOT (39) observe plus tard que les globules rouges fixés par la formaline conservent intégralement la propriété de s'agglutiner et il en est de même pour le stroma des hématies.

EISENBERG (44) étudie ensuite l'action hémolytique du formol. Celui-ci a une action double sur les hématies. A des concentrations supérieures à 8 %, il est simplement hémolysant et à des concentrations inférieures à 4 %, il fixe les globules au bout d'un temps plus ou moins long (2 à 26 heures) et inversement proportionnel à la concentration. Avant que ce terme soit atteint, les globules sont, au contraire hémolysés par les solutions isotoniques de NaCl et résistent aux solutions hypertoniques. La concentration en chlorure de sodium qu'ils supportent est alors d'autant plus élevée que la concentration en formol est plus forte et le temps d'action du formol plus court. Mais les globules *fixés* par le formol sont dénaturés et ne peuvent servir, au laboratoire, au but spécial auquel on les destine. Un certain nombre de ceux-ci est laqué, et le liquide est coloré; de plus, ils sont, dès lors, capables de résister aux procédés de laquage ordinaires des globules frais.

Cependant, en 1910, ARMAND DELILLE et LAUNOY (41-42) ont montré que les globules traités par le formol en solution très diluée, bien que n'étant pas fixés, peuvent se conserver et présentent tous les caractères biologiques des globules frais. Les globules sont *stabilisés* et ont conservé, pour une durée de huit jours au moins, tous leurs caractères physiques, morphologiques et biologiques. La conservation des globules peut alors se faire en dehors de la glacière, au laboratoire. Les quantités de formol à ajouter sont de l'ordre de 1 à 10 p. 1000. La dilution à 2 p. 1000 est la meilleure, car à cette concentration, le formol ne provoque pas d'hémolyse sensible, la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine est très lente et la résistance globulaire aux solutions hypotoniques de NaCl est augmentée; d'autre part, la perméabilité globulaire vis à vis du chlorure de sodium (9,5 p. 1000) est diminuée, la résistance est plus grande.

Enfin, et c'est là le point le plus important de la méthode, les globules traités par le formol en solution très étendue se comportent de façon en tous points comparable à celle dont se comportent les globules rouges frais, vis à vis des sérums hémolytiques. Parmi d'autres auteurs, BERNSTEIN et KALISKI (43) ont obtenu, dans la réaction de BORDET-GENGOU, des résultats absolument comparables par l'emploi des globules formolés et frais.

En somme, les globules conservent leur pouvoir antigène. RUBINO (45), en 1927, indique une nouvelle réaction sérologique dans la lèpre et remarque que pour la marche de la réaction, il est *nécessaire* de formoler les globules de mouton utilisés dans ce procédé.

De cette étude, il faut donc conclure que pour la conservation des globules de mammifères (bœuf, cheval, mouton et même homme), le formol en solutions très étendues, est de beaucoup supérieur au froid.

## II — ACTION SUR LE SÉRUM. FORMOLGÉLIFICATION

Le formol a sur le sérum sanguin une action complexe.

D'une part, l'addition au sérum dilué de *formol en faible proportion* (1 p. 500) empêche la coagulation, permet son mélange au bouillon et à la gélose et sa stabilisation ultérieure à l'autoclave à 120°. La pratique bactériologique met à profit cette propriété pour la préparation de l'ascite artificielle, c'est-à-dire d'un milieu protéique non coagulable par la chaleur (sérum formolé de NICOLLE, DEBAINS et JOUAN).

A *concentration plus forte*, le formol a, au contraire, sur le sérum, la même action que la chaleur maintenue pendant deux ou trois heures à 68-70°. Il provoque la gélatinisation, la *gélification* du sérum.

V. EISLER et LÖWENSTEIN (90) avaient déjà vu, en 1913, que l'aldéhyde formique à 2 ou 4 p. 1000 se combinait aux albumines du sérum : celui-ci devient verdâtre, opalescent, épais. GATE et PAPACOSTAS (46) crurent pouvoir en faire une réaction spécifique de la syphilis. Lorsque l'on prend un tube contenant 1 centimètre cube de sérum et que l'on y ajoute III gouttes de formol, on voit, dans un temps variant de vingt-quatre à quarante-huit heures, le sérum devenir opalescent. En renversant le tube, sans que celui-ci soit bouché, on constate qu'aucun liquide ne s'écoule, le sérum est pris en masse, est gélifié. Cette gelée présente une consistance plus ou moins grande suivant la quantité de formol employée. Cette quantité implique aussi une durée de prise en gelée variable. Selon les auteurs, la réaction apparaît aussi bien sur les sérums vieux que sur les sérums chauffés, et elle concorde parfaitement avec la réaction de WASSERMANN.

Le phénomène ne se produirait pas avec les autres

sérums sains ou pathologiques chez lesquels on n'observerait qu'une suspension de petits grains et un ensemble fluorescent du sérum ou au maximum, des traînées opaques, laiteuses, voire même un petit coagulat (48-65).

Le formol, par ailleurs, n'aurait pas d'action sur les solutions colloïdales autres que le sérum humain (49). Les auteurs indiquent, d'autre part, que l'on n'observe pas la formolgélification avec les différents sérums des animaux sauf avec le sérum de bœuf.

Cependant, E. NICOLAS (51) montre peu de temps après que la formolgélification n'était qu'une réaction banale commune à tous les sérums, et que VIII gouttes suffisent à gélifier 50 centimètres cubes de sérum après soixante heures à l'étuve à 37°. La formolgélification s'observe de la même façon avec les plasmas (63). M<sup>lle</sup> CORDIER (80) note également dans la suite, que tous les sérums d'animaux formolgélifient.

E. NICOLAS (51), BESSEMANS et Van BÆCKEL (56), BESSEMANS et LEYNES (59), BESSEMANS (60) ont confirmé les résultats de E. NICOLAS et indiquent que la formolgélification varie tant dans son apparition que dans sa vitesse de production, avec un grand nombre de facteurs : quantité de formol, concentration des sérums, température, dilution. BRUYNOGHE et BAIVY (74) ont vu, d'autre part, que si l'addition de formol au sérum rend certains de ceux-ci incoagulables, d'autres, notamment ceux qui subissent facilement la formolgélification, se présentent en gelée sous l'influence du chauffage.

Il faut reconnaître, cependant, que dans les mêmes conditions, la réaction apparaît, de préférence, et plus rapidement, avec le sérum des individus malades. Il est démontré qu'elle n'est pas spécifique de la syphilis; d'ailleurs, la concordance de la formolgélification avec le « Wassermann » est assez défectueuse comme l'ont successivement montré PAUZAT (47), ECKER (50), NICOLAU DE BETTENCOURT (53), LEGER et HUCHARD (58),

ARMANGUE et GONZALES (57), BESSEMANS (60). La sensibilité de la réaction s'accroît dans beaucoup d'autres états pathologiques; on peut faire apparaître la formolgélification dans le sérum de malades atteints d'affections fort diverses, aiguës ou chroniques. De nombreux auteurs ont étudié cette question et ont pu obtenir facilement la formolgélification, mais cependant d'une façon très irrégulière, dans les tumeurs malignes, le parasitisme par ténia, la coccidiose péritonéale et hépatique, l'érysipèle, la scarlatine, la fièvre typhoïde, la blennorrhagie, la tuberculose de l'homme et des animaux, la trypanosomiase des dromadaires, la dou-rine, le kala-azar, la maladie du sommeil, la syphilis du lapin, la leishmaniose du chien, les piroplasmoses bovines et canines, la lèpre, la morve, la lymphangite épizootique, la peste porcine... (55, 61 à 71 inclus, 75-77-78, 82 à 87 inclus, 89).

Cette longue énumération suffit à montrer que la réaction manque totalement de spécificité: d'autre part, dans certaines des affections énumérées, elle se manifeste trop irrégulièrement pour être utilisée même à titre de confirmation, dans le diagnostic. D'un autre côté, nous avons vu que la réaction s'observe couramment pour le sérum de tous les animaux au bout d'un temps plus ou moins long et à des concentrations en formol plus ou moins fortes. La rapidité d'apparition du gel peut donc simplement pousser à conclure à l'indication d'un trouble pathologique quelconque. Si le praticien est déjà sur la voie du diagnostic, en certaines circonstances et par comparaison avec les animaux sains, la formolgélification pourra être d'un certain secours. En vétérinaire, elle donne de bons résultats, dans ces conditions, pour le diagnostic, au début, de la trypanosomiase des dromadaires. Dans les autres maladies, elle ne saurait être appliquée avec fruit (PLANTUREUX (72), VELU (73).

KENGRAGSAT (76) et GORET (88) ont cherché à substituer dans la préparation du sérum gélifié comme mi-

lieu de culture, l'action du formol à celle de la chaleur. Ceci revenait à rechercher si l'action bactéricide du formol dans le sérum gélifié se fait encore sentir sur les espèces microbiennes. Or, la quantité de formol nécessaire pour provoquer la formolgélification est supérieure aux quantités habituellement employées pour rendre un sang ou un sérum indemnes de contamination microbienne (1). Il n'est donc pas étonnant que ces auteurs aient échoué dans leur tentative, le premier dans la culture de la bactéridie charbonneuse, le second pour le bacille du Rouget, le bacille de Preisz-Nocard, le bacille dysentérique, le streptocoque, le staphylocoque, l'entérocoque et le méningocoque.

*Mécanisme de la réaction de Gate-Papacostas.* — Le mécanisme de la formolgélification est mal connu et l'on n'a émis à son sujet que des hypothèses.

ARMANGUE et GONZALES (57-54) pensent que la réaction est probablement due à un accroissement des globulines dans le sérum, accroissement existant dans la plupart des états pathologiques et particulièrement dans la syphilis et le cancer. Aussi ces auteurs ont-ils étudié systématiquement le rôle que jouent dans la gélification les différents composants du sérum et ils prouvent que « la gélification d'un sérum dépend principalement de la quantité de globulines présentes dans ce sérum; cette gélification est influencée par la quantité d'électrolytes ainsi que par l'urée », et la fréquence des réactions positives est en relation avec leur « coefficient protéique ». C'est ainsi que le sérum de poule qui est le moins riche en albumine, ne donne pas la gélification en présence de formol, même après addition d'électrolytes.

NAPIER et MILLS (55) ont également constaté que dans le cas du Kala-azar, la substance qui donne la réaction est précipitée du sérum avec l'euglobuline.

COMBIESCO (61) pense que dans les fièvres éruptives,

..(1) voir chapitre III. *Action du formol sur les microbes.*

au moins la scarlatine et l'érysipèle, les substances colloïdales des sérums sont dans un équilibre instable et que le formol favorise l'apparition du gel. Le sérum de cobaye, qui ne formolgélifie pas, donne cependant la réaction quand il provient de cobayes en état d'anaphylaxie.

GATE et PAPACOSTAS se sont demandés si, dans la gélification du sérum syphilitique par le formol, le gel ne « captait pas les substances susceptibles de fixer le complément dans la réaction de WASSERMANN. Tous les essais qui ont été poursuivis dans ce sens, écrivent-ils, n'ont pas fourni de réponse à cette question parce que l'hémolyse a toujours fait défaut, même dans les tubes témoins ne contenant pas d'antigènes ». Les auteurs sont donc conduits à penser « qu'il faut vraisemblablement incriminer l'action antihémolytique du formol. Celle-ci est certaine, ajoutent-ils, car, à petite dose, le formol empêche l'action du complément de cobaye, sérum hémolytique lapin anti-mouton sur les hématies ». Il n'en est rien. Les recherches de NICOLAS et PANISSET, dont les résultats sont corroborés par les expériences antérieures d'Armand DELILLE et LAUNOY tendent à prouver que le formol n'a aucune action sur l'hémolyse ni probablement sur les anticorps.

Quel que soit son mécanisme, il semble bien que cette réaction banale et commune à tous les sérums qui se manifeste cependant de façon plus intense et plus tardive pour les sérums pathologiques, soit un témoin de modifications humorales inconnues peut-être déterminées par certains processus infectieux, généralisés, chroniques, imprégnant profondément l'organisme.

En dehors de son action gélifiante, le formol possède encore d'autres propriétés intéressantes. Il détruit l'alexine très facilement, sauf à des dilutions très étendues. A 2 ou 4 p. 1000, il respecte les propriétés antigènes du sérum. Les albumines conservent la propriété d'être précipitées par les précipitines spécifiques et de provoquer la formation de précipitines qui agissent

aussi bien sur le sérum normal que sur celui à l'aldéhyde formique. Ce dernier sensibilise les cobayes à l'action du sérum normal et peut servir à déclancher le choc anaphylactique chez les cobayes sensibilisés à l'aide du sérum normal.

## CHAPITRE II

### ACTION DU FORMOL SUR LES ANTICORPS

Dès 1904, REHNS (105) remarque que les sérums antitétanique, antidiphthérique, antivenimeux soumis, à l'état sec, pendant quarante-huit heures aux vapeurs de formol perdent toute action. VON EISLER et LÖWENSTEIN (90), en 1913, montrent que dans le sérum sanguin soumis à l'action du formol à 2 ou 4 p. 1000, les antitoxines restent intactes ou sont peu affaiblies; les anticorps bactériolytiques et hémolytiques, ainsi que les agglutinines et les précipitines disparaissent totalement ou en grande partie. Nous avons déjà vu plus haut qu'en ce qui concerne les anticorps hémolytiques, les recherches de NICOLAS et PANISSET (91) prouvent, au contraire, que l'influence du formol est nulle.

En effet, ces auteurs ont vu, dans leurs expériences, que le formol ajouté au sérum dans la proportion de 1 à 50 p. 1000 en volume, n'empêche pas l'apparition de l'hémolyse. A 1,2 ou 5 p. 1000, le formol n'a paru exercer aucune action; il n'est pas plus capable d'empêcher la réaction que de retarder son apparition ou de modérer ses effets. A des taux plus élevés, il arrive que l'hémolyse est moins complète avec un sérum formolé qu'avec un sérum non formolé, sans qu'il soit possible de dire si cette action inhibitrice, toujours légère, est constante et régulière.

FORSMANN (92) observe, cependant, l'action empêchante du formol à 3 p. 1000 sur l'hémolyse, et en même temps confirme les recherches de V. EISLER et LÖWENSTEIN, en ce qui concerne la substance de BORDET-WÄSSERMANN très sensible au formol.

BAIVY (94) étudie également l'action du formol sur les anticorps et remarque que les précipitines sériques sont rendues immédiatement et entièrement inactives par l'action du formol à 1 p. 1000, même quand on neutralise aussitôt celui-ci par l'ammoniaque; le sérum précipitable ne paraît pas, lui, être altéré. Les agglutinines en général sont très stables en face du formol qui ne les détruit qu'avec une extrême lenteur, même à 1 p. 10 à 20° ou 37°. Toutefois, la destruction est totale après une demi-heure à 56°. Les hémagglutinines sont beaucoup plus sensibles que les agglutinines microbiennes; le formol à 1 p. 60 les détruit toutes en une demi-heure. Selon BAIVY, les sensibilisatrices hémolytiques sont très stables, mais il ne faut les faire agir qu'après neutralisation exacte du formol par l'ammoniaque, car l'alexine est très sensible au formol et on pourrait avoir une réaction anticomplémentaire dans la réaction de BORDET. Comme FORSMANN, BAIVY a noté la sensibilité au formol de la substance de BORDET-WASSERMANN. La résistance des agglutinines au formol a été mise en évidence par OLITZKI (95-96), pour certaines d'entre elles au moins; d'autres se montrent plus sensibles. C'est le cas de l'agglutinine du *Proteus* X 19 qui est détruite par l'action du formol à 1 p. 100.

Cette propriété a permis à OLITZKI de mettre au point une réaction complétant l'indication de la réaction de WEIL-FÉLIX dans le diagnostic différentiel du typhus exanthématique.

D'après KARSTEN (97), les agglutinines et les ambocepteurs qui dévient le complément et se trouvent dans le sérum du lait des vaches atteintes de la maladie de BANG, ne seraient pas détruits par le formol puisqu'il le recommande en ce cas comme conservateur.

COSTA et BOYER (93) recommandent à titre préventif et curatif dans la syphilis, le sérum de convalescents formolé à 1 p. 2000. La teneur en formol, outre qu'elle garderait les sérums stériles, pourrait détruire, le cas

échéant, en quelques heures, le spirochète de la syphilis et *n'atténuerait pas l'action immunisante des sérums.*

La conclusion paraît difficile à tirer en ce qui concerne l'action du méthanal sur les anticorps. Il semble que le formol agisse différemment sur les uns ou les autres. Dans l'ensemble, cependant, il apparaît qu'en concentration de 1 à 4 p. 1000, son action sur les anticorps est négligeable.

### CHAPITRE III

## ACTION DU FORMOL SUR LES ANTIGÈNES

On appelle antigène toute substance susceptible de provoquer l'apparition d'anticorps dans les organismes auxquels elle est injectée. Nous étudierons donc ici l'action du formol sur les diastases, les toxines, les microbes figurés et les ultra-virus.

Nous ne reviendrons pas sur l'action du formol, sur le pouvoir antigène de globules rouges et du sérum ; nous avons vu dans le chapitre précédent que ce pouvoir antigène se conservait intact.

### A. SUR LES DIASTASES

Dès 1884, POTTEVIN (3) signale que le formol exerce sur les diastases une action empêchante. Il considère cette action comme double : l'aldéhyde aurait une action directe sur la substance diastasique, pour diminuer, puis supprimer son rôle spécifique ; en outre, elle modifierait l'état des corps sur lesquels agit la diastase pour rendre plus difficile la transformation.

Tous les travaux sur cette question ont confirmé l'opinion de POTTEVIN, tout au moins pour l'action sur la diastase même, et à l'heure actuelle le formol, même à concentration minime, est considéré comme ayant un effet, ralentisseur et même destructeur sur les diastases.

La question s'est surtout concentrée sur l'action du formol dans le lait, par suite de son emploi pour le con-

server et des critiques que cette méthode ont fait surgir. LOWENSTEIN, en 1904 (98), affirme que le formol, en grande quantité transforme à tel point la caséine qu'elle devient moins attaquable par la pepsine, et inattaquable par la trypsine. Employé à très faible dose, il rend le lait plus difficilement coagulable ou même incoagulable par la présure (suivant que la concentration et le temps d'action sont grands).

L'année suivante, la cause du formol est plaidée par PRICE (99) : 1/10.000 ne diminue aucunement la digestibilité du lait; l'auteur en donne pour preuve la bonne santé et l'augmentation de poids de veaux nourris pendant une longue période avec du lait formolé à cette dose.

Au cours de nombreuses expériences, il constate que le formol à 1/2.500 n'empêche l'action *in vitro* des diastases digestives ni sur le lait, ni sur l'amidon. Il note que la galactose du lait est plus sensible; cependant 1/20.000 de formol n'empêche pas son activité.

Fort des proportions d'aldéhyde formique qu'il avait trouvées dans le caramel, TRILLAT (1906, d'après Courlouma 20) étudie son action sur le lait : il constate que le ferment lactique ne peut se développer et que l'action empêchante se fait sentir dès 2 % de caramel.

D'une façon générale, le formol entrave l'activité des diastases. Il paraît y avoir contradiction dans certains cas : le formol est sans action sur une solution salée de présure alors que le gaz formaldéhyde fait perdre toute activité à la poudre de présure (LOWENSTEIN); le lait traité même par de grandes quantités de caramel, conserve sa digestibilité (TRILLAT). Ces mêmes exceptions sont signalées par TIRABOSCHI (449), dans une étude détaillée sur l'action de l'aldéhyde formique sur les microbes et leurs sécrétions : « Les enzymes protéolytiques des microbes sont détruits, mais moins vite que les microbes sécréteurs; la composition du milieu influe sur cette destruction qui est moins rapide quand la solution contient du saccharose ou du chlorure de sodium.

Quelle que soit leur fonction et leur origine, les diastases sont plus ou moins sensibles au formol : émulsine (101), maltase (102), amylase (104), uréase et bien d'autres. Dans tous les cas, la perte d'activité croît avec la concentration en formol et 1 % suffit généralement à les rendre inactives.

## B. ACTION DU FORMOL SUR LES TOXINES — ANATOXINES

### HISTORIQUE

Les analogies existant entre les toxines et les diastases, ont été maintes fois notées. Celles-ci pouvant être considérées, selon l'expression de M. NICOLLE, « comme les enzymes de la matière morte », celles-la, « comme les enzymes de la matière vivante ». Le formol qui inhibe les propriétés des diastases, exerce une action comparable sur les toxines microbiennes, végétales et animales.

L'étude approfondie de son action ménagée sur ces éléments, a conduit à une des plus grandes découvertes dans le domaine des sciences médicales et vétérinaires : les anatoxines.

Dès 1895, BRUCKHARD (174) a rendu inoffensif les filtrats des cultures tétaniques par addition de formol à 1 % et remarqua que la toxine formolée à 1 % conservait encore son pouvoir toxique. L'auteur ne donne pas plus de précision en ce qui concerne la durée du contact du filtrat avec le formol.

REHNS, en 1904 (105), étudie l'action des vapeurs de formol sur divers antigènes et voit que l'abrine, la ricine, les venins de serpents, les toxines diphtérique et tétanique, soumis à l'état sec pendant quarante-huit heures aux vapeurs de formol, ont perdu toute activité.

En 1907, ANDERSON (106) note que le formol à 3 et

5 % détruit, après quelques heures de contact, la toxine tétanique et plus encore, la toxine diphtérique : l'une et l'autre deviennent inactives pour le cobaye à la suite de l'action de la formaldéhyde. Il entrevoit là une propriété importante de ce corps qui agit comme désinfectant aussi bien sur les microbes que sur leurs produits solubles.

Mais LÖWENSTEIN, en 1909 (107-111) mettait en évidence une propriété plus intéressante du formol et montrait qu'employé à faible dose, celui-ci pouvait détruire le pouvoir toxique de la toxine tétanique, tout en maintenant son pouvoir antigène. Il réussit même à immuniser le cobaye contre le tétanos au moyen d'une seule injection sous-cutanée de 5 cc. de toxine formolée à 1 p. 1000 et exposée à l'action d'une lampe de NERNST de 1/4 d'ampère pendant quatorze jours ou bien laissée un temps plus long à l'étuve. D'autre part, il montrait qu'un bon vaccin formolé ne peut-être obtenu qu'avec une toxine très active, que ce vaccin formolé neutralise l'antitoxine, que l'immunité conférée au cobaye dure au moins six mois. Il avait donc obtenu le premier vaccin antitoxique.

VON EISLER et LÖWENSTEIN (108-109) confirmaient ce fait en 1911 et montraient qu'une injection de toxine tétanique formolée à 1, 5 p. 1000 ayant subi l'action de la lumière, provoquait l'apparition, dans le sérum du lapin et du cobaye, de propriétés antitoxiques. C'est ainsi que 0,01 cc. ou 0,005 cc. de sérum d'un cobaye de 500 grammes inoculé avec 1 cc. ou 5 cc. de cette toxine pouvait neutraliser 2 doses mortelles de toxine pour la souris. Cette toxine formolée donna de bons résultats au début de l'immunisation des chevaux producteurs de sérum.

VON EISLER (110) obtint, par la suite (en 1915) une toxine atténuée par addition de formol à 1, 5 % et un séjour de quatre semaines à l'étuve à 37°, ou en soumettant vingt-quatre heures à 52° la toxine additionnée de formol à 2 %. Les essais entrepris chez l'homme

ne donnèrent pas de résultat, puisque 1 cc. de sérum des individus ainsi traités ne put neutraliser une seule dose mortelle pour la souris. Chez le cheval, par contre, l'injection de plusieurs centaines de centimètres cubes permet d'obtenir un sérum pouvant neutraliser plusieurs doses mortelles. En 1919, à l'Institut sérothérapique de Vienne, VON EISLER et SILBERNSTEIN (112) obtiennent un bon sérum antitétanique en deux ou trois mois, en inoculant d'abord de fortes doses (1 litre en 5 injections à quatre jours d'intervalle) de toxine formolée à 1,5 p. 1000 et laissée cinq semaines à l'étuve à 37°, puis de la toxine sèche à dose faible.

L'année suivante (113) LÖWENSTEIN confirme qu'une seule injection de toxine formolée exposée aux rayons rouges permet d'obtenir un sérum antitoxique dont la teneur en anticorps égale celle du sérum de chevaux immunisés depuis six à douze mois par les procédés habituels. Le pouvoir antigène de la toxine formolée paraissait donc déjà assez considérable. LÖWENSTEIN, d'autre part, croyait que la toxine diphtérique se prêtait moins bien à l'action du formol que le poison tétanique.

Ces auteurs, en somme, avaient obtenu des résultats intéressants dans l'immunisation contre le tétanos et s'ils en avaient vu sa possibilité, ils n'étaient pas arrivés à débarrasser complètement le poison de sa toxicité ou, dans ce cas, avaient détruit une bonne part de son pouvoir antigène. Pratiquement la solution du problème des vaccins antitoxiques n'était encore qu'à son début.

D'ailleurs, les expérimentateurs ne cherchaient pas, en général, à obtenir une suppression complète du pouvoir toxique. Sous l'influence de l'Ecole allemande (ERHLICH, BRÜCK) il était en effet admis que pour engendrer une immunité solide, la toxine devait conserver encore une certaine nocuité. Les recherches tendaient donc davantage vers l'obtention d'une toxine dont la toxicité existe mais soit assez faible et le pou-

voir antigène assez fort pour être utilisé dans l'immunisation.

Cependant, GLENNY, dès 1904, remarque qu'il n'y a rien de parallèle entre le pouvoir toxique et le pouvoir immunisant de la toxine diphtérique, et dans un travail publié en 1921, GLENNY et HOPKINS montrent que cette toxine, modifiée par le formol, est douée d'un pouvoir antigène très élevé. Aussi, ces auteurs préparent-ils, en 1923 (116), une toxine diphtérique formolée à 0,1 % et laissée quatre semaines à l'étuve à 37° qu'ils appellent « toxoïde » et qu'ils utilisent en en mélangeant 10 à 50 cc. à 0,1 cc. de sérum antitoxique. Mais si ces mélanges sont plus facilement maniables que les mélanges toxine non modifiée-antitoxine habituels, ils n'en restent pas moins nocifs.

En 1923, RAMON met au point une méthode de titrage *in vitro* de la valeur antitoxique ou sérum antidiphtérique par la floculation. Pour une série de tubes où sont mélangés divers taux de toxine et d'antitoxine, à la température du laboratoire, la floculation apparaît le plus vite, dans le tube où le mélange est exactement neutralisé. La valeur de la toxine étant connue, on connaît la valeur du sérum. Si elle permet de titrer le sérum, la méthode permet inversement à partir d'un sérum connu, de titrer la toxicité d'un filtrat de culture.

Or, RAMON s'aperçut (115) que le pouvoir floculant d'une toxine ne dépendait pas de son pouvoir toxique. Un filtrat complètement dénué de toxicité par un séjour de quatre mois à l'étuve continue à floculer en présence d'antitoxine, donc à neutraliser l'antitoxine. Un tel produit doit être capable de faire apparaître des anticorps spécifiques. C'est ce que RAMON établit dans une communication à l'Académie des Sciences le 3 décembre 1923 : une toxine ayant perdu tout pouvoir toxique, mais conservé sa faculté de floculation, conserve, du fait même, son pouvoir antigène (114, 117, 126, 128, 144, 223).

En opposition à toutes les théories anciennement admises sur la nécessité de garder à la toxine une certaine nocuité pour lui garder sa valeur immunisante, RAMON venait donc de montrer : *qu'une toxine diphtérique, débarrassée de toute toxicité, peut, non seulement instaurer un fondement d'immunité mais peut entraîner une production d'antitoxine abondante et très rapide.* C'est à un tel produit que RAMON donne le nom d'*anatoxine* quels que soient les moyens chimiques ou physiques mis en œuvre pour l'obtenir.

Or, la toxine perd totalement son pouvoir toxique et conserve son pouvoir antigène quand on l'additionne de 3 à 4 cc. de formol commercial par litre et si on le place en même temps pendant un mois à l'étuve à 38-40°. En un mot, il faut faire agir de façon ménagée le formol et la chaleur. Le formol agissant en trop forte proportion ou de façon trop brutale supprimerait également le pouvoir antigène.

Cette belle découverte de l'anatoxine réalisée sur la toxine diphtérique, allait permettre de créer suivant la technique de RAMON d'autres anatoxines que nous passerons en revue. Il nous a semblé indispensable de résumer brièvement les propriétés de l'anatoxine diphtérique. Elles représentent celles de toutes les anatoxines connues.

#### PROPRIÉTÉS DE L'ANATOXINE DIPHTÉRIQUE ET DES ANATOXINES EN GÉNÉRAL

Les propriétés de l'anatoxine diphtérique sont les suivantes (114, 117, 126, 196, 195) :

1° *L'innocuité*, qui se caractérise particulièrement par la tolérance parfaite du cobaye pour des doses d'anatoxine représentant, par exemple, 5.000 doses mortelles de la toxine primitive non modifiée. Cette innocuité est absolue;

2° *Le pouvoir flocculant*, qui se manifeste vis-à-vis du

sérum antitoxique correspondant, d'une façon aussi complète que pour la toxine, avec cependant un léger retard dans l'apparition du phénomène;

3° *Le pouvoir antigène*, c'est-à-dire la faculté d'immuniser contre la toxine et de faire apparaître dans le sérum des animaux ainsi immunisés de grosses quantités d'antitoxine;

4° *Le pouvoir dissociant*, propriété permettant à l'anatoxine ajoutée à un mélange neutre toxine-antitoxine de s'unir à l'antitoxine et de libérer une partie plus ou moins grande de toxine;

5° *La résistance au chauffage* (121-162) telle que l'anatoxine peut, sans perdre sa valeur antigène, être soumise une demi-heure à une température de 68°. A une telle température la toxine perdrait et sa nocuité et son pouvoir antigène;

6° *La stabilité et l'irréversibilité* de l'anatoxine fait que celle-ci conserve les propriétés énoncées plus haut pendant une durée de plusieurs années, dans des conditions plus ou moins défavorables, sans jamais se transformer en toxine;

7° *La puissance productrice d'antitoxine de la toxine* est aussi considérable que celle de la toxine dont elle dérive, et le sérum antitoxique est identique à celui fourni par la toxine non modifiée. De ce fait, il est possible étant donné l'innocuité de l'anatoxine, d'obtenir beaucoup plus rapidement des sérums plus riches en antitoxine (124), les anticorps apparaissant plus rapidement et les réinjections d'antigène étant absolument nonoffensives.

Il nous a semblé intéressant d'énumérer ici les diverses anatoxines connues et de donner un bref aperçu sur leurs caractères généraux et leur application.

## LES ANATOXINES

I. *Anatoxine diphtérique*. — L'anatoxine diphtérique, que nous venons de décrire plus haut, est préparée par

addition de 4 p. 1000 de formol à la toxine, conservée ensuite un mois à la température de 37-38°. Elle est d'une préparation très simple et n'oblige pas aux titrages compliqués et aux manipulations nombreuses que nécessitait la préparation des substances antérieurement envisagées au point de vue immunisant (toxôïde, toxine-antitoxine, toxine modifiée, atténuée, etc. (233). Son innocuité totale a permis la vaccination antidiphtérique des enfants (196) : trois injections sous-cutanées, à trois semaines d'intervalle, assurent l'établissement rapide d'une immunité solide sans réaction apparente de l'organisme. Le nombre des enfants actuellement vaccinés dépasse plusieurs millions; la méthode est appliquée dans le monde entier et les témoignages sont nombreux qui sont venus confirmer son innocuité, sa simplicité et sa valeur.

LÖWENSTEIN (195) considère l'anatoxine comme un excellent vaccin absolument inoffensif, mais il critique seulement la multiplicité des injections. ZINGHER (148), SDRADOWSKI et BRENN (157), MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE (169.535), FLEUZEMANN, SOLOWIEFF et GLADSTERN (167.185), SDRADOWSKI et CHALAPINA (182), FITZGERALD (536) et VAN BOECKEL (537) entre autres, ont rapporté les merveilleux effets de l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine. Ajoutons que celle-ci peut également être utilisée à titre curatif, et son emploi a eu d'heureux effets dans le traitement des diphtéries traînantes et de l'ozène.

Selon PICO (127), l'anatoxine n'est pas capable de protéger le lapin contre les injections de bacilles vivants; au contraire, NECHTCHADIMENKO (538) constate que les lapins vaccinés par l'anatoxine résistent à l'inoculation trachéale de bacilles diphtériques.

Enfin, nous avons vu que l'emploi de l'anatoxine diphtérique permettait d'obtenir des sérums d'une richesse en antitoxine supérieure à celle habituellement reconnue jusqu'alors (195).

II. *Anatoxine tétanique*. — La découverte de l'anatoxine tétanique, suivit de près celle de l'anatoxine diphtérique. DESCOMBEY a montré (181) que la toxine tétanique formolée à 1,5 ou 3 p. 1000 et maintenue quinze à vingt-cinq jours à 37-38°, perd ses propriétés toxiques et conserve son pouvoir antigène. Les propriétés sont les mêmes que celles de l'anatoxine diphtérique en ce qui concerne son innocuité (123); son pouvoir flocculant (DESCOMBEY 123, RAMON et DESCOMBEY 166, WEINBERG et GINGSBOURG 178, Inoue 224), qui permet le titrage et du sérum antitoxique et de la toxine; son pouvoir antigène, permettant l'immunisation des animaux et de l'homme (DESCOMBEY (133), RAMON et ZOELLER (155), FEIERABEND (213); son pouvoir dissociant (KJAEA 220), sa stabilité et sa puissance productrice d'anticorps. Sur ce dernier point, il convient de remarquer que l'on est arrivé, grâce à l'anatoxine, à une production intensive d'antitoxine tétanique, la répétition des injections chez le cheval favorisant l'apparition considérable d'antitoxine dans le sang (145. 177. 216. 217). Le sérum obtenu par RAMON et DESCOMBEY est supérieur aux autres sérums connus jusqu'à présent (LÖWENSTEIN 195).

Néanmoins, toutes ces propriétés apparaissent plus tardivement que pour l'anatoxine diphtérique.

SCHMIDT (cité par WEINBERG et GINGSBOURG 175) prétend que le formol ajouté à la toxine fait non seulement disparaître sa toxicité, mais est encore capable de détruire une partie de son pouvoir flocculant, et partant, de son pouvoir antigène; il préfère utiliser la toxine pure pour l'hyperimmunisation des animaux.

DESCOMBEY a montré qu'il était possible d'immuniser le cheval dans la pratique (141-158) d'une façon durable (156-176). Deux injections de 10 cc. d'anatoxine, pratiquées à un mois d'intervalle, assurent l'immunisation du cheval pour un an au moins. Au bout de ce temps, une seule injection de 10 cc. met l'animal vraisemblablement, sinon sûrement, à l'abri du

tétanos pour le restant de sa vie. En effet, cette injection dite de rappel augmente brusquement le taux d'antitoxine du sérum (158) (1).

L'immunisation active peut donc être réalisée sans danger chez tous les animaux et le cheval en particulier (207-208). La vaccination par l'anatoxine est actuellement pratiquée en France et particulièrement sur les chevaux de l'Armée où elle a donné d'excellents résultats (RAMON et DESCOMBEY 180, MESPOULET 227).

Enfin, notons que l'immunité contre le tétanos peut être conférée par voie buccale chez l'animal (RAMON et GRASSET 170, GRASSET 171), mais non chez l'homme (RAMON et ZOELLER 172).

D'autre part, il est intéressant de signaler que les jeunes nés de mères immunisées contre le tétanos par l'anatoxine, naissent avec une immunité passive qui dure environ deux mois. Elle est due au passage des antitoxines à travers le placenta (NATTAN-LARRIER, RAMON et GRASSET (168). Le fait trouve une application immédiate dans la prophylaxie du tétanos ombilical.

III. *Anatoxines des anaérobies des gangrènes gazeuses.*  
— En 1924, WEINBERG, GOY et PRÉVOT (120) appliquent avec succès la méthode de RAMON aux toxines des microbes anaérobies des gangrènes gazeuses. La toxine de *B. Perfringens* est formolée à 1 p. 1000, celle du *Vibron septique* à 1,5 ou 2 p. 1000, celles des *B. œdematiens*, *histolyticus*, *sporogènes*, à 2 ou 3 p. 1000. Les filtrats ainsi additionnés de formol sont laissés à l'étuve à 37°, dans des limites variant suivant les espèces de quarante-huit heures à huit jours. Ces anatoxines per-

(1) Il y a lieu de faire remarquer ici que les substances non spécifiques ajoutées à l'anatoxine, augmentent la puissance productrice d'anticorps de celle-ci de par la réaction inflammatoire provoquée au niveau du point d'inoculation. La meilleure substance aspécifique connue est le tapioca. L'immunisation et l'hyperimmunisation des chevaux sont donc réalisées à l'aide de l'« anatoxine au tapioca ». Nous verrons plus loin que ces substances ajoutées peuvent être spécifiques, et composées de corps microbiens.

mettent l'immunisation du cobaye et sont utilisées dans la préparation des sérums antigangrèneux. Les chevaux producteurs de sérum, supportent mieux l'injection des anatoxines que celle des toxines et leur immunisation est plus rapide (WEINBERG et GINGSBOURG 149-150). Toutefois, comme l'ont montré WEINBERG et BAROTTE (197, 198, 199, 200, 201), les anatoxines conviennent moins bien pour la production des sérums anti-vibrion-septique et anti-histolytique que les toxines fraîches.

Ces résultats laissent espérer une application ultérieure à l'immunisation active de l'homme.

MIESSNER, MEYN et SCHOOP (232) ont vu qu'il était possible d'immuniser les moutons contre le bradsot à l'aide des filtrats de cultures formolées des germes anaérobies qui en sont les agents.

IV. *Anatoxine de la bactériémie du charbon symptomatique.* — Dès 1923, LECLAINCHE et VALLÉE notent que les cultures filtrées de *B. Chauvoei* sont d'un emploi incertain dans l'immunisation active des cobayes et des bovidés; en 1925, ils constatent que la formolisation de ces filtrats n'ajoute rien à leur valeur antigène (135). Ces résultats sont confirmés par BASSET (139, 142, 153, 208). Mais, si comme l'ont fait LECLAINCHE et VALLÉE, on substitue dans la séparation des cultures, la « supercentrifugation » (de 30, 40.000 tours) à la filtration sur bougie qui enlève la majeure partie des produits solubles actifs, on obtient un filtrat virulent et très actif, qui formolé à 2 ou 4 p. 1000, devient une véritable anatoxine utilisable pour l'immunisation des animaux.

L'injection de 5 cc. d'anatoxine symptomatique par voie sous-cutanée assure aux bovins vaccinés une immunité durable dix jours après l'injection, immunité susceptible d'être renforcée par une deuxième inoculation d'une même dose faite dix jours après la première.

C'est ainsi qu'en France, des milliers de bovins ont été vaccinés avec succès par ce moyen, et témoignent de la valeur et de l'innocuité absolue de la méthode (136, 140, 159, 163, 187, 188, 211).

Cette anatoxine peut être utilisée également dans l'hypermunisation des chevaux, et des bovins.

LOPEZ et VIDAL (190), en 1928, obtiennent une anatoxine efficace en additionnant de formol les filtrats de cultures sur coton. L'immunisation est meilleure qu'avec les filtrats sur bougie; mais les auteurs estiment que le meilleur vaccin serait, sans doute, l'agressine de la tumeur provoquée chez la génisse et rendue inoffensive par le formol. Dans le même temps, LOPEZ et ABELLA (191) confirment les recherches de LECLAINCHE et VALLÉE.

V. *Anatoxine botulinique*. — WEINBERG et GOY, en 1924, montrent que la toxine botulinique formolée à 8 p. 1000 est complètement neutralisée après un séjour de douze à dix-sept jours à l'étuve à 37°. Elle conserve son pouvoir antigène et permet de vacciner le lapin. Aussi les auteurs l'ont-ils utilisée pour l'immunisation des chevaux producteurs de sérum antitoxique et obtiennent rapidement un bon sérum antitoxique (118, 119). Cette toxine formolée a une valeur antigène beaucoup plus considérable que la toxine iodée (125). L'obtention d'un bon sérum est fonction de la répétition des injections d'antigène et de l'activité de la toxine primitive (134.164). GRAHAM et THORP (226) ont montré que l'anatoxine botulinique, conservée pendant trois mois à l'étuve et neuf mois à la glacière, gardait la majeure partie de son activité. Le contraste entre la destruction rapide de la toxicité par la chaleur et le formol et la stabilité de l'antigène prouvent l'indépendance de ces deux caractères de la toxine. SALSBEY et JACOBI (194-203) immunisent le lapin, la poule, le cobaye, le cheval et le bœuf par l'anatoxine; GRAHAM, TUNNICLIFF, Mc CULLOCH et THORP (202)

immunisent de la même manière les animaux aussi bien contre les toxines botuliniques A. B. C.

L'immunisation des animaux contre le botulinisme dans la pratique est donc possible.

Signalons enfin que WEINBERG et GOY (143) pensent que l'anatoxine botulinique serait capable d'immuniser « per os ». Au contraire, WELIKANOW (219) estime que l'immunisation par voie buccale est complètement inefficace.

VI. *Anatoxine dysentérique.* — LESBRE et VERDEAU (129.147.219), DUMAS, RAMON et SAID BILLAL (131.160) préparent en 1925 une anatoxine dysentérique. La toxine du bacille de Shiga, après addition de formol à 6-8 ‰ et un séjour de trente jours à l'étuve à 40°, perd sa toxicité et possède des propriétés immunisantes pour le lapin. Elle permet l'obtention rapide, chez les chevaux, d'un bon sérum antitoxique avec réactions locales très légères de la part de l'animal.

HAUSEN (215), puis ISABOLINSKI et KARPATSCHEW-SKAJA (228) confirment plus tard ces résultats, utilisant d'ailleurs une anatoxine de préparation un peu différente.

Contrairement aux autres anatoxines, le chauffage à 65° pendant trois-quarts d'heure diminue son pouvoir antigène.

Elle est absolument inoffensive chez l'homme, mais une méthode de vaccination n'est pas encore au point et on ignore en tout cas sa valeur en milieu épidémique. VAUCEL et BOISSEAU (225), paraissent avoir obtenu à Brazzaville en 1931, de bons résultats d'immunisation, par l'emploi d'une toxine formolée à 6 ‰.

D'après LÔWENSTEIN (195), il convient de distinguer, avec PFEIFFER, UNGERMANN et BESSAU, en ce qui concerne le bacille de Shiga, la toxine *soluble* (produisant la paralysie du lapin) qui subit des modifications analogues à la toxine diphtérique et tétanique et le *poison* qui reste dans les corps microbiens. Si l'on inocule ces

derniers, après traitement par le formol, au cobaye (insensible à la toxine paralysante), il supporte des doses relativement élevées, mais meurt quelques jours après dans le marasme.

Selon LESBRE et VERDEAU, l'anatoxine dysentérique serait capable d'immuniser « per os ».

VII. *Anatoxines correspondant aux toxalbumines végétales.* — Par analogie avec les toxines microbiennes, avec lesquelles elles présentent plusieurs points de ressemblance, RAMON a préparé, à partir de l'*abrine* (toxine de l'*Abrus precatorius*) formolée à 4 ‰ et maintenue cinq semaines à la température de l'étuve, une anatoxine abrique capable d'immuniser le lapin et de provoquer chez cet animal l'apparition d'un sérum anti-abrine flocculant en présence de l'abrine. Suivant les mêmes principes, SPRODOWSKI et BRENN (183) préparent une *anaricine* possédant les mêmes propriétés : valeur immunisante contre l'action toxique générale et locale de la ricine, puissance productrice d'antigène.

VIII. *Anatoxines correspondant aux venins.* — Le venin de cobra additionné de formol à 4,5 ‰ et maintenu un mois à l'étuve à 37°, perd ses propriétés toxiques, conserve son pouvoir antigène et peut être impunément inoculé au lapin (RAMON). L'*anacobra* a été bien étudié par ARTHUS (222). Cette anatoxine présente quelques caractères particuliers dans les détails desquels il nous est impossible de rentrer ici.

D'après LÖWENSTEIN (195), l'« hémorragine » du venin de serpent est incomplètement atténuée par le formol. L'injection de plusieurs doses mortelles produit encore de la nécrose locale, et l'immunité à l'égard du « poison » nécrosant ne peut être obtenue.

Récemment STEPHANOPOULO (221) a vu que le sérum d'anguille formolé à 4 ‰ perdait sa toxicité pour le lapin qu'elle était capable d'immuniser avec production d'anticorps neutralisant cette ichtyotoxine. Il s'agit donc d'une *anaichtyotoxine*.

IX. *Anatoxine streptococcique*: *Anatoxine scarlatineuse*. — En 1925, ZOELLER (132) voit la possibilité d'obtenir une anatoxine streptococcique en formolant la toxine à 10 ‰ et en la maintenant vingt-quatre jours à l'étuve. SPARROW et COLAREK, en 1928 (186) préparent une anatoxine scarlatineuse inoffensive et immunisante; la quantité de formol ajoutée était de 5 ‰ et la toxine était maintenue six semaines à 38°. SMITH (192) étudie la toxine scarlatineuse formolée à 2 ‰ et maintenue longtemps à l'étuve; il n'obtint pas de résultats concluants dans l'immunisation des enfants.

Enfin, en 1930, DEBRÉ et RAMON (206) montrent que la meilleure anatoxine est obtenue par addition à la toxine de formol à 4 ‰ après un séjour de quatre semaines à l'étuve; elle possède des propriétés floculantes et immunisantes; elle est tout à fait inoffensive. Les enfants vaccinés par trois injections de l'anatoxine (0,5 cc.; 1 cc., trois semaines après; et 1,5 cc. à 2 cc., quinze jours après la seconde) présentent vingt jours après, une réaction de Dick négative. Ces résultats furent confirmés, en particulier par NUREDDIN (209) et FUGATI (214).

Il faut noter que l'on peut, par la même injection, immuniser contre la diphtérie et la scarlatine, soit en produisant, dans la même culture, la toxine diphtérique et la toxine scarlatineuse que l'on transforme ensuite (NUREDDIN, 209), soit en mélangeant ultérieurement les deux antigènes préparés et titrés séparément (ZOELLER, 210). On peut donc obtenir, en même temps une anatoxine diphtérique et streptococcique.

X. *Anatoxine staphylococcique*. — LESBRE (161), en maintenant la toxine staphylococcique formolée à 6 ‰ à l'étuve pendant trois semaines, a constaté qu'elle était incapable de susciter la moindre réaction locale. Un pansement à l'anatoxine maintenu vingt-

quatre heures sur la peau épilée du lapin, protège cet animal contre la lésion nécrosante observée chez le lapin témoin avec une même dose de culture. La protection du lapin « à distance » n'est possible qu'avec la toxine formolée ainsi fixée à son maximum d'activité antigénique. Chez l'homme, quelques essais de l'emploi des « stock-toxines » formolées dans le traitement de staphylococcies cutanées, soit en pansement, soit en injection intradermique, ont fourni à l'auteur des résultats très favorables.

La transformation de la toxine staphylococcique en anatoxine a été confirmée par PARISH et CLARK (234).

XI. *Anatoxine du bacille de Preisz-Nocard*. — BROCC-ROUSSEU et URBAIN (146) ont réussi à vacciner le cobaye contre la toxine du bacille de Preisz-Nocard à l'aide de la toxine formolée à 3 ‰. Elle ne possède qu'un faible pouvoir antigène : trois centimètres cubes sont nécessaires pour vacciner le cobaye. Cette immunisation est spécifique, les cobayes vaccinés sont tués par une dose mortelle de toxine diphtérique.

ROTTGARDT (229) a confirmé ces résultats.

XII. *Anaendotoxines*. — L'atténuation des endotoxines par le formol et la chaleur est beaucoup moins grande pour les endotoxines que pour les toxines vraies.

PFEIFFER et LUBINSKI (184) ont cependant préparé des endotoxines formolées dont le pouvoir antigène ne semble pas diminué et dont la toxicité pour les animaux est moindre que celle des endotoxines fraîches. La toxicité est trois fois moindre pour le bacille typhique; 4 fois pour le B. de Shiga; 7 fois, pour le B. cholérique, en suspensions bactériennes formolées à 4 ‰ et maintenues quatre semaines à 40°.

REILLY, RIVALIER et STEFANESCO (212) obtiennent un bon sérum antitoxique chez le cheval par injection de l'endotoxine formolée du B. paratyphique B.

XIII. *Anatoxine pesteuse*. — RAMON a montré (122) que les filtrats de cultures de bacilles de la peste âgées

de 4 semaines et additionnées de 1,5 ‰ de formol quelques jours avant la filtration, flocculent en présence du sérum antipesteux. La production d'anticorps est obtenue en très peu de temps à condition que l'antigène soit suffisamment actif.

XIV. *Anatoxine du choléra aviaire*. — M<sup>lle</sup> CORDIER (165) a obtenu une anatoxine du choléra aviaire en formolant à 2 ‰ le filtrat des cultures de 6 et 7 jours de la *pasteurella aviaire*. Utilisée huit et quinze jours après, cette anatoxine s'est montrée d'un faible pouvoir immunisant chez le cobaye et d'une activité nulle chez les volailles.

Citons, pour terminer, l'expérience de PERGOLA (204). Cet auteur isole des boîtes de thon et de sardines un principe actif qui tue les animaux de laboratoire en quelques minutes avec des symptômes d'excitation d'abord, de dépression ensuite. Or, ce poison possède la propriété importante de perdre toute sa toxicité par l'action du formol.

Enfin, ARLOING et LANGERON (151) ont vu que l'addition de 20 à 25 ‰ de formol pendant quarante jours à une peptone de caséine très anaphylactique renforçait l'action anaphylactique de cette peptone. On observe une très légère atténuation de cette action avec le formol à 10 ou 15 ‰. En somme, il n'existe pas d'*anatoxine anaphylactique*.

Tous ces faits et la préparation des nombreuses anatoxines nous permettent de conclure avec RAMON : *Nous sommes donc en possession d'une méthode générale permettant de transformer à volonté les antigènes les plus toxiques en antigènes inoffensifs ou, comme RAMON les a appelés, en anatoxines, dont le pouvoir immunisant peut être facilement évalué « in vitro » par la réaction de floculation et qui peuvent être utilisés, soit dans le domaine expérimental, soit encore et surtout dans la thérapeutique*

*préventive et même curative de certaines maladies de l'homme et des animaux.*

## MÉCANISME DE LA TRANSFORMATION DES TOXINES EN ANATOXINES

Le formol, n'est pas la seule substance chimique capable de modifier les toxines. L'acroléine, l'aldéhyde crotonique, l'aldéhyde éthylique, l'hexaméthylène tétramine, à des taux variables et avec l'action de la chaleur, sont capables, comme le formol, de provoquer cette transformation (BERTHELOT et RAMON (130). Selon HOLLANDE et M<sup>lle</sup> PENN (193), le trioxyméthylène sulfité à 16 ‰, donne par action sur la toxine une anatoxine douée de propriétés immunisantes remarquables. Enfin, les hydrures de carbone, alcools, éther, éther-sels, les aldéhydes en général; des acides organiques aliphatiques, des amines, amides aliphatiques, des dérivés du benzène ont été utilisés avec plus ou moins de succès, pour la préparation des anatoxines par SCHMIDT (230) qui préfère le formol et lui reconnaît « une action remarquable qui n'est pas due seulement à sa fonction aldéhydique ». Le formol reste le meilleur « transformateur » connu des toxines.

On a cherché à savoir quel était le mécanisme intime de ce changement. Il convient, d'abord, de remarquer que la valeur antigène de l'anatoxine ne peut être expliquée par la présence des « toxoïdes ». EHRLICH a donné le nom de toxoïdes à des toxines vieilles ou chauffées qui, de ce fait, avaient perdu leur toxicité et gardé leur pouvoir antigène. Toutefois, ces « toxoïdes » n'étaient qu'incomplètement atténuées puisque malgré le vieillissement, elles conservaient toujours une dose limite mortelle. Or, la propriété essentielle de l'anatoxine diphtérique est son innocuité, alors que la toxine, imparfaitement modifiée (telle que la toxoïde) amène, chez les animaux de laboratoire, la

mort rapide ou lente avec formation d'œdème, d'escarres et paralysie (RAMON 138.231).

L'anatoxine représente la partie strictement antigène de la toxine. Suivant EHRLICH, la toxine se composerait de deux groupements, l'un toxophore, toxique et non antigène, l'autre haptophore, atoxique et antigène. L'anatoxine représenterait alors uniquement le groupement haptophore dissocié du groupement toxophore par le formol et la chaleur. Mais cette interprétation purement chimique du phénomène si elle satisfait l'esprit par une représentation facile, ne saurait être la réplique de la réalité et ne nous fait pas pénétrer dans l'intimité du phénomène.

D'après BILLARD (173), dans le complexe toxine-formol réalisé par Ramon, le formol se libère de la toxine et se fixe à mesure sur le système nerveux empêchant tout poison neurotoxique de s'y fixer. Cette hypothèse semble peu vraisemblable si l'on se rapporte à l'expérience de NELIS (154) montrant que l'on peut enlever à l'anatoxine une quantité notable de formol par dialyse sans que disparaisse le pouvoir neutralisant.

Il convient toutefois de faire remarquer à ce sujet que le formol protège également le cobaye contre les toxines tétanique et diphtérique *in vivo*. L'injection de 2 cc. d'une solution de formol à 1 ou 1,5 % protège le cobaye contre une dose mortelle de toxine tétanique et contre 4 à 6 doses mortelles de toxine diphtérique (PICO et MIRAVENT 152). Ces faits semblent donc prouver l'action phylactique *in vivo* du formol.

L. VELLUZ a étudié longuement le phénomène de la neutralisation des toxines (205). Il a montré qu'à concentration moléculaire égale, les aldéhydes homologues au formol ou leurs dérivés, avaient la même action sur les toxines. Bloquent-elles (comme on l'admet par analogie avec l'action du formol sur les amino-acides), les groupes aminés des toxines supposées de composition analogue aux protéines? S'il en est ainsi, le fait n'est pas analytiquement démontrable et

VELLUZ pense qu'il faut chercher ailleurs la raison de l'action générale des aldéhydes sur la toxine. En effet, il existe une disproportion considérable entre les concentrations d'aldéhyde et de toxines, ce qui rend peu vraisemblable une modification chimique de la toxine qui, d'ailleurs, entraînerait une nouvelle spécificité immunologique (LANDSTEINER). Les anatoxines spécifiques ne paraissent donc pas des toxines chimiquement modifiées. D'autre part, comme l'ont montré LEULLIER, SEDALLIAN et M<sup>me</sup> CLAVEL (cités par LE BOURDELLES et SEDALLIAN) (1) en l'absence de protéine (toxine purifiée) le formol fait disparaître rapidement et le pouvoir toxique et le pouvoir antigène de la toxine, « comme si une anatoxine ne pouvait être obtenue que s'il existe, du côté de la toxine, une substance peptonée protectrice ». Bien plus, à la suite de l'atténuation, les toxines ne sont plus capables de précipiter avec les acides, à Ph 4,7 comme le font les toxines fraîches (SEDALLIAN et M<sup>lle</sup> GAUMONT (179) et il est intéressant de considérer que le floculat obtenu en ces conditions, d'ailleurs, ne conserve la propriété antigène que s'il est dissout dans un liquide contenant de la peptone.

Ceci semble donc indiquer, comme le pensent LEULLIER, SEDALLIAN et M<sup>me</sup> CLAVEL, que l'action du formol s'exerce non sur la toxine elle-même, mais sur les protides non spécifiques du milieu. L'élément de dissolution intervient d'ailleurs considérablement sur le pouvoir de neutralisation de la toxine, pouvoir beaucoup plus considérable en milieu peptoné, comme l'ont montré encore les auteurs précédemment précités.

C'est en s'inspirant de cette sorte de nécessité d'un élément protéique à la « biologie » de la toxine que VELLUZ a essayé d'établir que l'action neutralisante des aldéhydes est liée à des réactions de condensations

(1) LE BOURDELLES et SEDALLIAN, *Précis d'Immunologie*. Doin, édit. Paris.

moléculaires dans les milieux toxiques. Selon cet auteur, les aldéhydes provoqueraient la condensation des protéines qui deviennent insolubles et inattaquables par les ferments. Les éléments toxiques paraissent être liés au complexe ainsi formé et perdraient, de ce fait, leurs propriétés habituelles par un mécanisme analogue à celui de l'empêchement sérique. VELLUZ suppose, en fin de compte, qu'il se produit *in vivo* une dislocation moléculaire lente des complexes formés, d'où réapparition progressive de la toxicité, phénomènes ayant pour résultat l'immunisation. Il semble vraisemblable d'admettre que ces réactions ne doivent porter que sur les protides inertes des milieux toxiques.

Tels sont les faits actuellement connus en ce qui concerne la transformation des toxines en anatoxines: la question est loin d'être tranchée et de nouvelles recherches sont nécessaires pour saisir plus complètement l'intimité du phénomène.

### C. ACTION DU FORMOL SUR LES MICROBES—VACCINS MICROBIENS FORMOLES (ANAVACCINS-ANACULTURES)

Le formol possède des propriétés bactéricides énergiques connues depuis longtemps. C'est donc un désinfectant de choix. Nous avons cru plus rationnel de traiter dans un chapitre spécial la question de la désinfection et de la stérilisation par le formol (1). Nous étudierons ici l'action du formol sur les différentes espèces microbiennes, et l'utilisation du formol dans l'obtention de vaccins actifs.

Il semble que peu de bactéries résistent à l'action du formol. POTTEVIN (3), en 1894, montre que la dose infertilisante du formol est voisine de 0,05 g. par litre

(1) Voir III<sup>e</sup> partie, chapitre premier.

pour la bactérie charbonneuse, le bacille diphtérique, le bacille pyocyanique, le colibacille, le staphylocoque doré. ENGELS (413) étudie plus tard son action sur les cultures sèches et humides de divers microbes et note également son pouvoir bactéricide sur les bacilles typhique, diphtérique, cholérique, de Friedlander, la bactériidie charbonneuse, le streptocoque et le bacille tuberculeux. JORGENSEL (416) confirme ces résultats ainsi que SOMMERVILLE (419), sur le bacille typhique, REICHENBACH (425) sur tous les microbes, à l'exception peut-être de certaines races de staphylocoques et particulièrement des spores de la bactériidie charbonneuse.

PERDRIX (441, 442) note, cependant, la résistance au formol des spores de bac. subtilis que remarque également PORTIER (464). D'autres nombreux expérimentateurs, qui ont étudié l'action du formol sur diverses espèces microbiennes (à l'aide soit de solutions de formol, soit de pulvérisations, soit de vapeur, pendant des temps et à des températures variables) sont d'accord pour lui reconnaître une action bactéricide énergique sur toutes les espèces microbiennes, le bacille tuberculeux y compris. Le temps pendant lequel le formol doit agir pour exercer sa propriété, varie naturellement avec les espèces mais se montre en général relativement court. (ANDERSON (105), GUARGENA (451), TIRABOSCHI (449), CAMPANELLA (458), DOZIER (479) observent les propriétés bactéricides du formol sur la spore de *B. botulinus*. COOPER et FORSTNER (477) remarquent qu'à l'encontre des autres corps, l'aldéhyde formique agit avec la même intensité et sur le *B. pyocyanique* et sur le colibacille. Enfin, BUSHNELL, PAYNE et COON (485) voient que le formol détruit dans les couveuses *Salmonella Pullorum* sans empêcher l'éclosion des œufs. STADLER (460) fait remarquer que pour les substances comme le formol qui se combinent aux éléments du milieu nutritif, les vapeurs sont plus actives que les solutions de même tension initiale. L'activité des vapeurs de formaldéhyde est telle qu'une dilution à

1 p. 1.300.000 suffit à empêcher le développement de trois sortes de bactéries expérimentées par l'auteur : staphylocoque doré, colibacille, bacille pyocyanique.

Il est intéressant de noter ici que le milieu d'Endo permettant la culture et le diagnostic du colibacille est vraisemblablement aussi sélectif grâce au dégagement d'aldéhyde formique comme l'a montré MULLER (476). Des expériences ont montré que les espèces microbiennes les plus résistantes (colibacille, ferments lactiques) supportent juste la concentration de 1 p. 8000 en formol existant dans le milieu. Ceci expliquerait donc la prédominance et la persistance du colibacille : il tolère seul l'aldéhyde qu'il produit.

Mais à côté de sa propriété bactéricide, le formol possède également le pouvoir si important d'agir sur les microbes à la manière dont il agit sur les toxines, c'est-à-dire qu'employé de façon ménagée, il supprime leur toxicité, mais conserve leur pouvoir antigène. Aussi, par analogie avec les anatoxines, a-t-on donné le nom d'*anavaccins*, d'*anacultures*, aux vaccins microbiens formolés dont se sont enrichies les méthodes prophylactiques des maladies infectieuses. Comme pour les anatoxines, nous avons pensé qu'il serait intéressant de grouper ici les divers « anavaccins » expérimentés jusqu'alors.

Faisons remarquer de suite que si le formol s'est révélé le meilleur agent d'atténuation de la virulence des microbes, c'est que non seulement il conserve le pouvoir antigène des germes tués par lui, mais qu'il semble l'augmenter.

■

## LES DIVERS ANAVACCINS ET ANACULTURES

I. *Les vaccins microbiens formolés dans les infections à germes pyogènes.* Le formol est maintenant employé couramment dans l'obtention des vaccins anti-staphylococcique, antistreptococcique et surtout dans la

préparation des autovaccins. En vétérinaire, on l'utilise avec succès depuis longtemps dans la préparation des autovaccins contre les lymphangites épizootique et ulcéreuse. (CAMBAU et ARMINGAUD (325) recommandent l'emploi des autovaccins formolés (500 millions de germes au cc. stérilisés par l'addition de 1 cc. de formol à 5 ‰, à 20 c. c. d'émulsion), à la dose de 2 c. c. en injections sous-cutanées renouvelables jusqu'à disparition des réactions, dans les lésions traumatiques graves, les pyodermites, les pneumonies gourmeuses, en particulier. Les résultats sont moins favorables et quelque peu décevants en ce qui concerne l'immunisation antigourmeuse du cheval. EDWARDS (248), puis COTONI et CESARI (276) ont échoué dans leur essai d'immunisation par les streptocoques gourmeux formolés. Au contraire, GOTZE (288) obtient un excellent vaccin préventif et curatif de la mammites streptococcique de la vache, en mélangeant 4 parties de lait purulent à une partie de solution formolée à 5 ‰. Il injecte 30 à 40 c. c. de ce vaccin par voie sous-cutanée.

Citons DURAND qui a obtenu un bon vaccin anti-gonococcique formolé.

BANZHAF et CURPHUY (362), puis SAVINO, NEGRETTE et ACUNA (384) ont montré qu'il était possible d'obtenir un sérum actif antipneumococcique par l'injection au cheval, par voie intraveineuse, de pneumocoques tués par le formol.

II. *Vaccin formolé contre les pasteurelloses.* — BALOZET, en 1926 (261, 317) fait connaître un procédé de vaccination contre le choléra des poules. L'immunisation est réalisée par une première injection de 1 c. c. d'une culture en bouillon de *Pasteurella aviaire*, culture additionnée de formol à 2 ‰ et laissée vingt-quatre heures à 37°. Huit, dix jours après, on complète l'immunisation par l'inoculation de 1 c. c. d'une culture en bouillon de *Pasteurella* d'une autre espèce. Le procédé est applicable à la vaccination du bœuf et du

porc. La première inoculation est de 5 c. c. d'une émulsion formolée de *Pasteurella* spécifique et la seconde intervention comporte l'injection de *Pasteurella* aviaire. La seconde intervention nécessaire pour assurer l'immunité; en effet, M<sup>lle</sup> CORDIER (165) n'a pas obtenu plus de résultats par l'emploi d'anaculture totale que par l'emploi d'anatoxine, dans l'immunisation contre le choléra aviaire.

III. *Anacultures des germes anaérobies des gangrènes gazeuses.* — WEINBERG et PRÉVOT (137) ont réussi à vacciner le cobaye contre les germes des gangrènes gazeuses par l'emploi de cultures totales formolées de *B. perfringens*, *Vibron septique*, *B. histolyticus*, *B. sporogènes*, *B. œdematiens*. Ce dernier germe est traité comme l'est sa toxine (cf. anatoxine); pour les autres, la dose de formol à ajouter aux cultures varie de 3 à 5 ‰ et le séjour à l'étuve, de huit à quinze jours. Deux injections de 3 à 5 cc. à dix ou douze jours d'intervalle, immunisent le cobaye contre une dose d'épreuve dépassant les quantités de germes gangréneux qui peuvent exister spontanément dans les tissus traumatisés; l'anaculture protège mieux que l'anatoxine. L'immunisation paraît donc réalisable chez l'homme. WEINBERG et BAROTTE (252-296), puis WEINBERG (201) confirment ces résultats dont ils font une application à l'immunisation antigangréneuse des chevaux producteurs de sérum. Chez ces animaux, les anatoxines suffisent pour l'obtention d'un excellent sérum antitoxique, mais le sérum est amélioré légèrement si l'on provoque une réaction locale au point d'inoculation (comparable à la réaction donnée par le tapioca dans les inoculations d'anatoxine), à l'aide de corps microbiens formolés spécifiques.

Ces recherches confirment les résultats obtenus antérieurement par WEINBERG, à savoir que les sérums les plus actifs antitoxiques et anti-infectieux sont ceux préparés à la fois par la toxine (maintenant par l'ana-

toxine) et les corps microbiens. Des résultats comparables ont été obtenus par WELIKANOW (371).

DUNGAL (381-394) a obtenu récemment d'excellents résultats dans l'immunisation de la souris contre le Vibrion septique, agent du bradsot du mouton islandais, par l'emploi d'une culture totale formolée à 2,5 ‰. L'anaculture vaccine mieux que l'anatoxine. WELIKANOW et TOLSTUCHINA (369) en formolant les cultures de Vibrion septique à 0,5 ou 0,7 % fabriquent un vaccin doué d'un pouvoir antigène marqué.

TURNER (277) en 1927, appliquant dans la pratique les résultats obtenus par WEINBERG et PRÉVOT, vaccine le mouton australien contre le « braxy » (hépatite infectieuse nécosante) par une culture totale de B. œdématisiens formolée à 3 ‰ et maintenue dix jours à l'étuve. La vaccination en une ou trois interventions a donné d'excellents résultats. BULL (310) vaccine également contre la gangrène gazeuse des bœufs par l'anaculture de B. œdématisiens. Des essais satisfaisants ont été enregistrés dans l'immunisation par ce même vaccin, contre la « black-dease ».

IV. *Anaculture de la bactérie du charbon symptomatique.* — LECLAINCHE et VALLÉE (135, 136, 140, 187, 188, 211) ont montré que l'addition de formol dans la proportion de 2 à 4 ‰ à des cultures totales de B. Chauvœi maintenues ensuite vingt-quatre heures à 38°, transforme celles-ci en anacultures dépossédées de toute virulence, mais possédant un pouvoir antigène et par conséquent immunisant élevé. Une seule injection de 2 c. c. d'une telle anaculture suffit à assurer une immunité solide de dix jours après, immunité susceptible d'être renforcée par une deuxième inoculation pratiquée au moins dix jours après la première.

Pour certains auteurs, ce procédé de vaccination est supérieur à celui qui utilise l'anatoxine symptomatique. CORDIER (165 bis), puis KARMMANN (265) ont publié des résultats attestant la valeur de la méthode.

KARMANN recommande toutefois de porter la concentration de formol à 6 ‰.

V. *Vaccin antityphoïdique formolé*. — Nous avons déjà cité, à propos des « anaendotoxines », l'action du formol sur les bacilles typhique, cholérique et dysentérique. Comme il s'agit de corps microbiens figurés et de toxines « solides », nous croyons bon d'insister un peu sur cette question.

ALIVISATOS (244) a préparé un vaccin antityphoïdique à partir de bacilles typhiques tués par le formol, puis lavés par l'eau physiologique. Ce vaccin est très peu toxique tant pour l'homme que pour l'animal. Une seule injection sous-cutanée de 0,5 mg. de corps bactériens formolés préserve le lapin de l'infection péritonéale mortelle. La méthode chez l'homme s'est montrée efficace même en milieu endémique.

WHERRY et BOWEN (249) préconisent également le vaccin formolé.

GRASSET et GORY (274, 264) immunisent le cobaye contre les bacilles typhiques ou paratyphiques B au moyen d'un autolysat formolé inoffensif; l'immunité qui en découle est supérieure à celle obtenue par l'emploi de l'autolysat frais, puis de la culture.

LESBRE et GRANDCLAUDE (279), puis KAUDIBA SOLOVIEFF et TRIODINE (304) ont montré l'efficacité aussi bien chez les animaux que chez l'homme, d'un vaccin antityphoïdique formolé administré par voie buccale. Comme nous l'avons déjà montré, à propos des « anaendotoxines », le formol abaisse la toxicité des corps microbiens. PATANÉ (374, 385) a montré que cette toxicité était réduite au tiers par addition de formol à 0,4 ‰ à l'émulsion bactérienne. De plus, les bacilles typhiques, débarrassés du formol par l'eau physiologique, ne reprennent pas leur toxicité même au bout de douze mois. Cependant, l'endotoxine elle-même n'est pas modifiée par le formol à 0,4 ‰, et suivant PATANÉ, la diminution de toxicité des émulsions bac-

tériennes formolées trouverait son explication dans la grande lenteur avec laquelle les germes *durcis* par le formol sont désintégrés par l'organisme animal. Ces mêmes germes, d'ailleurs, opposent une forte résistance à l'action dissolvante des alcalis caustiques et de la trypsine et de plus, les émulsions formolées ont encore après trois mois une valeur immunisante au moins égale à celle d'une émulsion non formolée.

WHERRY, BLANC, FORSHAY et THOMAS (292) ont employé les injections répétées de vaccin antityphoïdique formolé pour le traitement de la fièvre typhoïde et ils ont observé un abaissement de la température, de la mortalité et du nombre des complications; la durée de la maladie est sensiblement abrégée.

D'autres auteurs préfèrent employer le sulfo-formol (HOLLANDE et PENN, 295) ou l'éther (BIGLIERI, VILLERJAS et BERENDORFF, 253) pour l'obtention d'un vaccin antityphoïdique. Enfin, DUDGEON et URQUART (238) note que les bacilles paratyphiques C formolés font apparaître moins d'agglutinines que les mêmes bacilles autrement traités et GERMINO (346) n'obtient pas de résultats heureux par l'emploi du vaccin formolé.

La vaccination croisée semble difficile à réaliser. DALSACE et GORY (263) notent, en effet, que chez les animaux vaccinés par les autolysats typhiques et paratyphiques B formolés, l'inoculation ultérieure de bac. typhiques provoque de vives réactions.

VI. *Anavaccin antidysentérique.* — Il a également été question plus haut de l'endotoxine du bacille de Shiga. DURAND (245), en 1925, montre que les bacilles de Shiga formolés à 2 ou 4 ‰ et maintenus quinze jours à 37°, sont trois fois moins toxiques que les vaccins éthérés et chauffés, ont le même pouvoir immunisant et sont bien supportés par l'homme. WHERRY et BOWEN (249), LURJE, ROSENBLATT et KOSSAREW (307) obtiennent des anavaccins antidysentériques très actifs, protégeant le lapin et faisant apparaître une grande quantité d'agglutinines.

Le formol, selon SIERAKOWSKI (237) ne conviendrait pas pour la préparation d'un anavaccin anticholérique.

VII. Vaccins bactériens antidiphthériques formolés. —

La question de l'immunisation antidiphthérique est maintenant résolue grâce à l'anatoxine de RAMON. Cependant, certains auteurs ont recherché si l'immunisation n'était pas possible par l'emploi de bacilles tués par le formol.

Dès 1925, PICO (167) voyait que les bacilles tués ne vaccinaient pas le lapin quand on les avait débarrassés par le lavage de la toxine.

En 1929, LÖWENSTEIN (195, 297) reprend la question et imagine un vaccin devant pallier aux inconvénients des injections répétées d'anatoxine. Remarquant que l'immunité la plus solide se manifeste dans les maladies infectieuses dermatropes, il prépare un cutivaccin antidiphthérique à l'aide de microbes tués par le formol et mélangé à de la pommade. Ce vaccin est appliqué en friction sur la peau des enfants et son efficacité est contrôlée par la réaction de SCHICK. Il faut environ 4 frictions pour obtenir un nombre intéressant de réactions de SCHICK négatives. L'immunité apparaît vers le 50<sup>e</sup> ou le 60<sup>e</sup> jour et au maximum quatre mois après la dernière friction. URBANITZKY (354) a confirmé ces résultats, cependant que SCHMIDT (352) ne pouvait par ce procédé immuniser le cobaye, pas plus d'ailleurs qu'à l'aide du mélange anatoxine + lanoline. Si le procédé est inoffensif et d'application facile, il ne présente pas toutes les garanties voulues puisqu'un certain nombre d'enfants continuent à présenter un SCHICK positif, et que d'autre part l'immunisation est tardive. La méthode ne saurait par conséquent être appliquée en période d'épidémie (CARTAGENOVA et PERANTONI, 370).

TRON (335) en 1930, préconise, à titre curatif, l'insufflation au niveau du pharynx des convalescents et des porteurs sains, d'un vaccin antidiphthérique constitué

par une émulsion bacillaire dense en sérum physiologique formolée à 8 ‰ et glycerinée à 20 ‰. Il compte plusieurs succès.

VIII. *Vaccin formolé contre la péripneumonie bovine.* — Après HENDERSON (327) et WALKER (328), CURASSON et HAURAS (333, 352, 392) ont essayé un vaccin formolé contre la péripneumonie bovine et ont mis au point une technique de préparation et d'inoculation du vaccin qui leur a permis d'obtenir des résultats que n'avaient point atteints leurs prédécesseurs. Le vaccin est constitué par la sérosité pleurale recueillie sur un animal abattu en pleine phase aiguë de la maladie, additionné de 4 ‰ de formol et de citrate de soude et utilisé après cinq jours de conservation à l'obscurité et au frais. Le vaccin ainsi obtenu peut être utilisé à la dose de 50 à 120 c. c. suivant la taille, à titre préventif. L'immunité dure encore six à onze mois après. Le vaccin s'est montré très efficace au Soudan même en milieu très contaminé.

IX. *Vaccins microbiens formolés contre la peste.* — Etant donné les rapports existant entre le bacille de la pseudo-tuberculose des rongeurs et le bacille pesteux, le premier se montrant plus actif que le second dans la production des anticorps, A. BOCQUET et DUJARDIN-BEAUMETZ (300) ont réalisé des essais de vaccination de l'homme contre la peste à l'aide de cultures du bacille de MALASSEZ et VIGNAL stérilisées par le formol. En 1927, 2.000 personnes ont été vaccinées à Madagascar; le vaccin fut bien supporté et on ne signale aucun cas de peste au moment de l'épidémie de 1928 qui a gravement sévi aux endroits où seule la vaccination anti-pesteuse avait été mise en pratique.

COMPTON (31) signale d'autre part avoir obtenu dans l'immunisation de la souris des résultats bien meilleurs par l'emploi de lysats pesteux additionnés de formol, que par l'inoculation des lysats ordinaires.

X. *Vaccin formolé contre le typhus mexicain.* — ZINSSER et CASTANEDA (373, 376, 386) ont vacciné le cobaye et le rat contre le typhus mexicain à l'aide d'extraits de la tunique vaginale ou de liquide péritonéal de cobaye contenant des *Rickettsia*, formolés à 2 ‰. Trois injections intrapéritonéales d'un tel vaccin suffisent à l'immunisation.

Selon les auteurs, ce vaccin serait peut-être utilisable chez l'homme.

XI. *Formol vaccin contre l'avortement épizootique des bovidés.* — VAN SACEGHEM (257, 258) en 1926, a préparé un vaccin formolé contre l'avortement épizootique des bovidés. Des cultures de bacilles de Bang sur gélose sont diluées dans l'eau physiologique, formolées à 2 ‰ et laissées cinq jours à l'étuve à 37°. Six injections sous-cutanées, à dix jours d'intervalle, de 20 c. c. chacune (10 millions de bactéries par centimètre cube) donnent de bien meilleurs résultats, suivant l'auteur, que les autres vaccins.

XII. *Vaccin formolé contre le charbon bactérien.* — COMBIESCO (270) immunise irrégulièrement le lapin contre le charbon par 3 injections sous-cutanées de 3 c. c. d'une culture en bouillon de bactérie charbonneuse formolée à 3 ‰ et laissée quarante-huit heures à 37°.

POVOVICI (308) obtient l'immunisation des chevaux et des lapins contre le charbon par l'inoculation sous-cutanée de liquide d'œdème charbonneux du cheval formolé à 3 ou 5 ‰. Neuf animaux sur douze résistent à l'inoculation virulente expérimentale.

XIII. *Anaculture contre la dysenterie des agneaux.* — DALLING, MASON et GORDON (319) montrent, en 1929, que l'anaculture vaccine les agneaux contre la dysenterie. Une simple dose de cette anaculture, injectée à l'approche de l'agnelage aux brebis ayant été immuni-

sées l'année précédente contre cette infection, procure l'immunité aux agneaux.

XIV. *Vaccins formolés contre diverses affections.* —

GUILLON (355) tout récemment, a fait l'étude d'une maladie contagieuse (non classée) observée sur des moutons d'Annam. Il s'agit d'une maladie saisonnière caractérisée par du météorisme, de la polyurie et des poussées fébriles se manifestant tous les deux ou trois jours; enfin de la fièvre persistante, des troubles nerveux évoluant vers la mort du sujet. A l'autopsie, on note des abcès de la sous-muqueuse intestinale et des ganglions. Le pus renferme des bacilles dont la toxine reproduit par injection la maladie. L'auteur a employé avec succès, à titre curatif, chez les malades, une dilution microbienne formolée. Préventivement, GUILLON emploie *une dilution microbienne pratiquée dans une culture filtrée et formolée* dont il injecte 3 c. c. à trois semaines d'intervalle.

Notons que LOPEZ y LOPEZ (254) n'a pas obtenu de résultats heureux dans l'immunisation des lapins et des pigeons contre le rouget à l'aide de germes tués par le formol.

Enfin LÖWENSTEIN (195) indique que les bacilles tuberculeux traités par le formol semblent pouvoir être injectés, sans inconvénient, à dose élevée, et produire une immunité appréciable.

Notons également qu'après plusieurs auteurs ayant obtenu de bons résultats par l'antivirus tuberculeux, HOLLANDE et PENN (298) ont préparé un antivirus tuberculeux sulfo-formolé, qui utilisé chez le cobaye a provoqué des réactions significatives d'un processus de guérison.

XV. *Production de sérum anticolibacillaire à l'aide de corps microbiens formolés.* — Un bon sérum anticolibacillaire neutralisant et agglutinant a été obtenu par WEINBERG et PREVOT (267, 286) par les injections

répétées au cheval soit d'autolysat formolé, soit d'une dilution microbienne en eau physiologique formolée à ‰.

XVI. *Vaccin formolé contre les piroplasmoses.* — Alor qu'en Algérie, SERGENT, DONATIEN, PARROT, LESTOQUARD et PLANTUREUX (272) n'obtiennent aucun résultat par l'emploi d'un virus formolé contre les piroplasmoses bovines, SAMUEL et RAÏF (357), en Turquie, vaccinent avec succès contre la piroplasmose bovine à l'aide de deux injections de sang ou de rate formolés.

Ainsi, comme pour les toxines, le formol se montre doué de remarquables propriétés vis-à-vis des microbes. Son emploi, dans l'obtention des vaccins actifs et avirulents, va se généralisant de jour en jour.

#### SUR LE MÉCANISME DE L'ACTION BACTÉRICIDE DU FORMOL

Le formol possède, en somme, la même propriété vis-à-vis des microbes et vis-à-vis des toxines. Il est vraisemblable d'admettre que d'un côté comme de l'autre, le mécanisme de son action est à peu près semblable. Il est plus facile de se rendre compte de ce mécanisme sur les antigènes figurés que sont les microbes que sur les poisons solubles; aussi quelques auteurs se sont-ils attachés à résoudre le problème de *la théorie de la désinfection*.

HERZOG et BETZELL (457, 461) ont recherché comment se fait le partage de substances antiseptiques entre leur solvant et les organismes sur lesquels elles agissent. Ils ont vu qu'en ce qui concerne le formol, la quantité combinée est constante et indépendante de la concentration; elle est vraisemblablement fonction de la teneur de l'organisme cellulaire en éléments fixa-

teurs de formaldéhyde, c'est-à-dire albumines et amino-acides. En effet, si l'on étudie parallèlement sa combinaison avec la gélatine (dont il empêche la liquéfaction), on voit que c'est seulement à des dilutions supérieures à 1 % que le formol cesserait de se combiner. Un peu plus tard, ces mêmes auteurs ont recherché la quantité de formol fixée par un microorganisme. Une levure est pressée et agitée avec de la formaldéhyde, on centrifuge et on recherche dans la solution la quantité de désinfectant qui reste. Les expériences montrent que le processus de désinfection commence par un partage entre la solution et les cellules, processus analogue à une absorption, l'équilibre se montrant nettement réversible dans la plupart des cas.

D'après GEBENBAUER (472), le formol (vis-à-vis des principaux constituants cellulaires) se combine avec les protéines et se dissout dans les lipides. La même masse moléculaire se trouve dans les deux phases; et à l'équilibre, l'albumine employée par l'auteur fixe  $1/10$  de son poids d'aldéhyde formique et l'huile de croton  $1/5$ . Le formol se combine de cette manière, avec les protéines de la levure, l'équilibre étant atteint au bout de quarante-huit heures. Au contraire des auteurs précédents la concentration joue pour GEBENBAUER un grand rôle dans le phénomène. Il est intéressant de remarquer que l'ammoniaque est incapable, dans les cas étudiés, de neutraliser ultérieurement l'action de l'aldéhyde formique.

De ces faits il est permis de penser qu'il est possible d'établir des équations permettant de calculer le temps de contact des solutions suivant leur concentration et suivant les germes (germes sporulés comme la bactérie charbonneuse ou non sporulés comme le staphylocoque), dans le but de la désinfection (1).

(1) L'action biologique du formol sur le colibacille a été bien étudié par J. LOMMED (541).

## VALEUR DES ANTIGÈNES FORMOLÉS DANS LES RÉACTIONS UTILISÉES POUR LE DIAGNOSTIC DES MALADIES INFECTIEUSES

Il n'est pas douteux que non content de supprimer toute virulence aux corps microbiens, le formol loin de l'amoindrir semble augmenter la valeur antigène des germes.

PROSCHER (cité par RUEDIGER) eut le premier l'idée de se servir de cultures typhiques tuées par le formol dans la réaction de GRUBER-VIDAL-RUEDIGER, en 1904 (235) montre que la réaction en utilisant l'antigène formolé est très précise et plus rapide qu'avec les cultures vivantes.

En 1913, RONCHESE (236), utilise, pour le séro-diagnostic de la mélitococcie, une suspension de *micrococcus melitensis* formolée (II gouttes de formol à 40 % pour 15 c. c.). Ces émulsions formolées, gardées au laboratoire, donnent encore des agglutinations très nettes avec un sérum spécifique.

BEACH et MICHAELIAN (280) ont montré que les incertitudes dans l'agglutination du *bacillus pullorum* disparaissent si l'on utilise un antigène formolé à 1 ‰. Les réactions obscures ont été ainsi éliminées par les auteurs dans 4.322 essais.

Par contre, la réaction de déviation du complément dans la fièvre jaune à l'aide des vaccins formolés comme antigènes a donné des résultats très insuffisants ou nuls (LEMOIS MONTEIRO et TRAVASSOS (337) (1).

### D. ACTION DU FORMOL SUR LES ULTRAVIRUS

Le formol possède vis-à-vis des ultravirus, des propriétés identiques à celles qu'il manifeste en présence

(1) Voir également au sujet de l'emploi du formol dans les techniques des réactions utilisées pour le diagnostic BOGOLUBOFF (539) et COSTA, BOYER, JAUR (540) qui ont bien étudié son action sur la gélatine.

des toxines et des microbes, à savoir : atténuation ou suppression totale de la virulence, conservation du pouvoir antigène. Il était donc tout indiqué d'essayer son emploi ménagé dans la préparation des vaccins contre les maladies à virus filtrables. Les résultats obtenus confirmèrent cette opinion. Comme précédemment, il nous paraît indiqué ici d'énumérer les diverses affections dans lesquelles il est utilisé avec plus ou moins de succès.

## I. — IMMUNISATION CONTRE LES PESTES ANIMALES A L'AIDE DES ULTRAVIRUS FORMOLÉS

a) *Immunisation contre la peste bovine.* — CURASSON et DELPY (256, 305, 320, 324, 336, 377), dans une série de recherches, ont établi que les organes virulents d'animaux morts ou abattus pendant la période d'hyperthermie la plus élevée, broyés avec une solution de chlorure de sodium à 8 ‰ et additionnés de formol à 2 ‰, puis maintenus quarante-huit heures à l'obscurité à 35-38°, constituaient un excellent vaccin contre la peste bovine. L'inoculation de 5 ou 10 grammes d'organes broyés (particulièrement rate et ganglions), soit environ 20 à 40 c. c. de vaccin permet aux animaux de résister, douze jours après, à l'inoculation de sang virulent. L'emploi du vaccin en milieu infecté est possible et celui-ci confère une immunité d'au moins six mois, immunité qui peut être augmentée pour une période beaucoup plus longue si douze jours après l'animal reçoit une injection virulente à laquelle il réagit à peine. Dans la suite, CURASSON, DISCHAMPS et ANDRIEWSKI (336) ont obtenu une immunisation beaucoup plus rapide par la voie cutanée. L'inoculation intradermique du vaccin fait apparaître l'immunité au 4<sup>e</sup> jour après l'injection.

A la suite des résultats obtenus par PRUNIER (372)

avec l'huile de ricin dans le traitement et la prévention de la peste bovine, CURASSON a montré que la dose de vaccin mélangé à l'huile de ricin pouvait être diminuée quand on utilisait le mélange à parties égales, vaccin formolé + huile de ricin. 8 c. c. de vaccin suffisent alors à donner une immunité solide. Selon CURASSON, l'huile de ricin n'agirait pas par provocation de la leucocytose, mais en retardant l'absorption du virus dans les tissus.

Le vaccin formolé permet d'obtenir un bon sérum antipestique. D'autre part, comme l'ont montré BERGEON et CEBE (360), la sérovaccination est applicable en milieu infecté, de préférence même à la séro-infection. Ces résultats ont été confirmés par de nombreux auteurs, entre autres : WALKER (313), ISMAEL et ETEM (358), ANDRIEWSKI (389), BERGEON et CEBE (394). Cependant, JACOTOT (395) préfère le vaccin au toluène au vaccin formolé.

b) *Immunisation contre la peste équine.* — WHITWORTH, en 1929 (312) a tenté l'immunisation des chevaux contre la peste à l'aide des émulsions de rate virulente formolées. Les résultats obtenus sont encourageants quoique le nombre d'expériences soit insuffisant pour conclure à l'efficacité réelle du vaccin.

Dans la suite, DU TOIT et ALEXANDER (359) ont vu que le cheval était solidement immunisé par l'injection sous-cutanée d'une émulsion splénique virulente progressivement dépouillée de sa virulence par le formol, à un taux de dilution progressivement décroissant. La concentration minima de formol n'est pas encore fixée : à 1 ‰, l'innocuité du vaccin est assurée; à 1 p. 2.000 ou 3.000, quelques chevaux survivent; à 1 p. 4.000, l'atténuation est insuffisante.

Les chevaux qui résistent au virus formolé à 1 p. 6.000 sont parfaitement immunisés contre le virus pur. Selon les auteurs une immunisation durable ne pourrait être conférée que par du virus pur.

c) *Immunisation contre la peste porcine.* — Le virus

de la peste porcine est très résistant au formol. Le formol à 1 %, après une heure, ne détruit pas le virus situé dans le rein des animaux atteints (MIESSNER et GEIGER) (329). DONATIEN et LESTOQUARD détruisent le virus en sept jours par le formol à 5 ‰ et n'obtiennent pas une immunité suffisante à l'aide de ce vaccin. WALKER (314) n'accorde également qu'une faible valeur d'immunisation au vaccin dépouillé de toute virulence, mais selon lui, un virus encore vivant et atténué par le formol serait susceptible de conférer l'immunité aux porcs.

ZOCHOWSKI (356) a noté également la grande résistance du virus au formol; mais il arrive à immuniser les animaux par l'injection sous-cutanée d'émulsion d'organes d'animaux morts de la peste, additionnés de 5 à 10 ‰ de formol et maintenus vingt à vingt-cinq jours à 37°. Quatre inoculations, à doses croissantes de 10 à 30 cc., sont nécessaires. La valeur immunisante dépend de la qualité et de la quantité du formol, de sa durée d'action et de la valeur du virus. BENNER (365) pense également que l'immunisation par virus formolé est possible.

d) *Immunisation contre la peste aviaire.* — STAUB (259, 332) a montré que la rate d'un coq infecté par le virus filtrable de la peste aviaire, broyée, émulsionnée dans l'eau physiologique, formolée à 2 ‰ et maintenue quarante-huit heures à 37° était capable, douze jours après la vaccination, de protéger les animaux contre l'inoculation virulente tuant les témoins en quarante heures. La dose à utiliser est de 2 c. c. en une seule injection ou de 1/2 c. c. en deux interventions à douze jours d'intervalle (5 c. c. du vaccin contiennent 1 gr. de rate).

Toutefois, l'immunité acquise n'est pas durable: elle s'affaiblit au 25<sup>e</sup> jour après l'inoculation et elle est nulle au 45<sup>e</sup> jour. On peut obtenir une immunité durable en inoculant du virus pur deux jours après le vaccin, mais le procédé est dangereux et selon l'expres-

sion de STAUB, la méthode présente un intérêt plus théorique que pratique. LAGRANGE (366) et MORCOS (367) ont confirmé ces résultats. L'inoculation d'émulsion de foie formolé ne donne aucun résultat (STAUB, LAGRANGE et TODD) (284).

e) *Immunisation contre la « Maladie de Carré »*. — PUNTONI (239) prépare un vaccin actif contre la maladie de Carré à l'aide de la substance cérébrale de chiens morts de l'injection formolée à 1 ‰. SANSONNETTI (241) confirme ces résultats, mais il ne peut appliquer le procédé dans la pratique, car il rencontre des difficultés insurmontables pour obtenir une quantité suffisante de matériel propre à la confection du vaccin.

LEBAILLY, en 1924 (242) prépare un vaccin à partir de la rate de chien malade (prélevée en période d'hyperthermie), émulsionnée dans de l'eau physiologique formolée. L'injection sous-cutanée de 10 c. c. de vaccin confère l'immunité au bout de six jours. Les résultats obtenus à partir de ce vaccin n'ont pas été aussi bons que l'on pouvait s'y attendre.

ROBIN (242), FREMONT (242), MOUSSU (294), ont vu que la protection conférée était insuffisante; l'insuffisance est due à une défaillance de l'immunité et non au vaccin lui-même. Cependant, récemment, BRON (374) publie des observations favorables au vaccin de LEBAILLY.

En 1928, LAIDLAW et DUNKIN immunisent le furet (284) à l'aide de rate formolée de furet malade, puis le chien (291) par le même procédé, et dans la suite, à l'aide d'émulsion de divers tissus du chien (rate, foie, ganglions mésentériques) formolée à 1 ‰ et maintenue cinq jours à la chambre froide ( $\pm 5^{\circ}$ ) (351). Les injections répétées de vaccin à la dose de 5 cc. (1 gr. de pulpe) par voie sous-cutanée, sont insuffisantes pour assurer une immunité durable. Au contraire, l'immunité est très solide jusqu'à trois ans si une semaine ou deux, après l'inoculation du vaccin (DALLING, 316) on

injecte une petite quantité de virus vivant vis-à-vis duquel le chien est alors insensible.

Cette méthode a donné des résultats remarquables (LAIDLAW, DUNKIN, DALLING et CORMERFORD, 309). On ne compte qu'une quantité absolument négligeable d'échecs si la vaccination s'adresse à des animaux en bonne santé et âgés d'au moins 6 semaines. Mais les auteurs se sont heurtés à la difficulté du transport du virus vivant qui s'altère rapidement et la méthode n'est pas poursuivie plus avant (SCHNELLE (343), ROBIN (361), CARRÉ (350)). Mais depuis, DALLING (390) a montré que le virus desséché se conservait très longtemps; aussi les difficultés semblent surmontées et l'immunisation à l'aide du virus formolé, puis du virus vivant desséché, paraît susceptible de donner des résultats excellents.

Chez certaines races de chiens très sensibles au virus, l'inoculation répétée de vaccin serait peut-être suffisante à assurer une immunité sans doute assez brève, mais momentanément efficace.

LOCKHART (322) estime que la méthode LEBAILLY ou LAIDLAW et DUNKIN n'est efficace qu'à condition de soustraire les animaux à la contagion pendant les dix-huit jours suivant la vaccination.

## 2<sup>e</sup> IMMUNISATION PAR LES VIRUS FORMOLÉS DES ECTODERMOSSES

a) *Immunisation contre la vaccine.* — IWANOFF (275) a réussi à donner au cobaye une immunité solide par l'injection de pulpe vaccinale tuée par le formol. Chez le lapin, les résultats furent moins réguliers. Le sang de lapins ainsi traités renferme des substances virulicides en quantités proportionnelles au vaccin injecté et proportionnelles aussi à l'immunité cutanée.

LEVADITI et SANCHIS-BAYARRI (282) ont tenté l'emploi de la neurovaccine formolée et ont vu que le vaccin

ne se montre actif que lorsqu'il a conservé encore en partie sa virulence. Dès que le virus est détruit totalement, il devient incapable de donner l'état réfractaire malgré la conservation du pouvoir antigène qui se traduit par l'apparition d'anticorps spécifiques dans le sérum sanguin.

BUSSEL et MAYZNER (334) notent également que le virus vaccinal formolé conserve ses propriétés antigènes et qu'inoculé sous ou dans la peau, il produit une allergie marquée à l'égard du virus vaccinal. D'autre part, BROKMAN, BUSSEL et MEYZNER (345) constatent que le virus formolé rend les enfants réfractaires au virus vivant, mais l'immunité disparaît progressivement en trois semaines. Pour HILGERS (379), le virus vaccinal formolé donne des résultats trop inconstants pour être utilisé chez l'homme. Cependant, BIGLIERI (380) récemment, a vu que le virus formolé incomplètement détruit se montre en général capable de vacciner le lapin. Cet auteur confirme donc les recherches de LEVADITI et SANCHIS BAYARRI tendant à établir qu'il y a lieu d'opérer une association entre les propriétés immunogènes et antigènes du virus.

b) *Immunisation contre la variole aviaire.* — Tandis que KLIGER (339) et STAMO (364) n'obtiennent que peu ou pas de résultats par l'emploi du virus variolique formolé à 4 ou 5 ‰ (croûtes virulentes du cerveau) MORCOS (375), au contraire, remarque que le virus variolique du pigeon traité par le formol à 1 p. 500, mis en suspension dans l'eau à un taux qui correspond à une émulsion de baryte à 1 ‰, protège à la fois le pigeon et la poule.

c) *Immunisation contre la clavelée.* — Un virus claveleux formolé à 1,25 ‰, puis placé à l'obscurité et à une température de 14-15° pendant quarante-huit heures, a donné à DUCLOUX et M<sup>lle</sup> CORDIER (256) de très bons résultats dans l'immunisation du mouton. Des quantités plus considérables de formol ne permettent pas au virus de conférer l'immunité; avec des pro-

portions plus faibles, le virus donne des réactions locales trop fortes. FORGEOT et NICOLAKI-MAVRIDÈS (325), après de nombreuses recherches sur la durée de l'immunité conférée par le virus formolé à des taux différents, préconisent l'emploi d'un vaccin formolé à 1 ‰ (claveau dilué à 1 p. 10) et pratiquent deux injections successives à quinze ou vingt jours d'intervalle, la première de 1/4 cc., la seconde de 1/2 cc. L'immunité, qui apparaît douze jours après l'inoculation, dure cinquante jours à la suite de la première injection et est prolongée du fait de la seconde intervention. Ces mêmes auteurs (330, 338) ont obtenu également un sérum préventif chez les animaux ayant reçu plusieurs doses de virus formolé. Toutefois, le sérum obtenu par ce procédé, s'il neutralise le virus claveleux naturel, paraît doué d'une activité un peu moindre que celui obtenu par inoculation de virus pur.

d) *Immunisation contre l'herpès.* — LEVADITI et SANCHIS BAYARRI (282) ont obtenu avec le virus herpétique formolé, les mêmes résultats que pour la neurovaccine formolée, savoir une immunité qui ne se manifeste que pour un virus encore vivant.

BEDSON (382) peut immuniser solidement le cobaye à l'aide du virus herpétique traité par le formol à 2 ‰; si le virus formolé est chauffé, l'immunité obtenue est moins nette.

e) *Immunisation contre l'encéphalo-myélite enzootique expérimentale.* — Le virus de la Maladie de BORNA formolé à 0,2 ‰ pendant vingt-quatre heures et inoculé en cinq reprises, dans un intervalle de trente-sept jours dans le muscle du râble, à raison de 5 c. c. par injection, peut conférer l'immunité aux lapins, quoique de façon très inconstante. Il en est de même pour l'immunisation des lapins à l'aide du virus formolé introduit par la voie cérébrale à plusieurs reprises (NICOLAU, GALLOWAY et STROIAN (299).

f) *Immunisation contre la rage.* — Un vaccin antirabique formolé actif et doué de fortes propriétés

immunisantes pour le chien, a été préparé par PUNTONI, en 1924 (240), puis par SCHOENING (246). PLAN-  
TUREUX (260, 271, 266, 278) obtient un virus absolu-  
ment inoffensif et doué de fortes propriétés immuni-  
santes en formolant le broyage d'un cerveau rabique  
(virus fixe) à 4 ‰ et en le laissant à 10 ou 15° pendant  
une semaine. Le vaccin possède l'avantage de se con-  
server longtemps. Deux injections sous-cutanées de  
20 c. c. pratiquées à trois semaines d'intervalle per-  
mettent aux trois-quarts des chiens inoculés de résister,  
jusqu'à six et dix mois après la vaccination, à l'inocu-  
lation intraoculaire de 0,2 c. c. d'une émulsion à 1 p. 50  
de virus des rues. L'immunité des vaccinés est donc  
très largement suffisante pour les protéger contre l'in-  
fection par morsure rabique; elle peut être mieux réali-  
sée par deux injections à quatre jours d'intervalle. Au  
point de vue curatif, 4 injections pratiquées à une  
semaine d'intervalle, le plus tôt possible après la mor-  
sure, empêchent l'évolution de la rage.

Chez les herbivores mordus, les résultats ont été  
remarquables (306, 387). KONIEFF et RAMSINE (287),  
GALEA (342, 363), WATANABE (370) ont confirmé ces  
résultats sur le chien, le lapin et le cobaye, soit à l'aide  
du virus fixe, soit à l'aide du virus des rues. Cependant,  
COSTA, BOYER et PLACIDI (262) n'ont pas obtenu de  
résultats par l'emploi de la méthode chez le lapin, et  
d'autre part, TZEKNOVITZER et GOLDENBERG (318)  
n'arrivent à conférer l'immunité au lapin qu'à l'aide  
d'inoculations cérébrales ou intra-musculaires de vac-  
cin formolé. VERGE et PHAM VAN HUYEN (340, 341)  
ont réussi l'immunisation des chiens à l'aide d'un virus  
glycéro-formolé.

### 3° IMMUNISATION CONTRE LA FIÈVRE APHTEUSE

VALLÉE, CARRÉ et RINJARD ont préparé un vaccin  
anti-aphteux formolé. En broyant des lambeaux  
d'aphtes dans l'eau physiologique et en ajoutant du

formol dans la proportion de 2 ‰, on obtient un liquide avirulent mais immunisant. 10 c. c. de ce vaccin, inoculés par voie sous-cutanée, confèrent aux animaux une immunité de deux mois, quelquefois plus. Les animaux vaccinés résistent ensuite à l'inoculation de 10 c. c. de sang virulent (247, 250).

En Angleterre, STOCKMANN, MINETT, DAVIES (251, 268) ont insisté sur la valeur antiseptique du formol vis-à-vis du virus aphteux; puis BEDSON, MAITLAND et BURBURY (269) ont confirmé sur le cobaye l'intérêt et la valeur de la méthode de VALLÉE, CARRÉ et RINJARD. Ces auteurs estiment même que l'inoculation répétée du virus formolé conférerait une immunité de quatre-vingt-quinze jours au moins. Cependant MINETT (273) note que l'immunité partielle du cobaye apparaît irrégulièrement quand on injecte le virus formolé.

Quoiqu'il en soit, la méthode a donné des résultats heureux en France dès ses premières applications pratiques (RICHAOT). Les succès furent confirmés dans la suite par de nombreux auteurs : DONATIEN, LESTOQUARD et PLANTUREUX, en Algérie (311), et plus récemment SKOMORHOFF (326) et GIBBS (393).

Ce dernier auteur estime que l'inoculation de 20 c. c. de vaccin immunise pendant vingt semaines, et qu'une nouvelle inoculation à la 13<sup>e</sup> semaine d'une très petite dose, suffit pour prolonger de beaucoup la protection. SKOMORHOFF, puis GIBBS ont noté, d'autre part, que l'immunisation obtenue par inoculation intra-dermique était supérieure à celle conférée par voie sous-cutanée. WALDMANN (349), au contraire, n'aurait pas obtenu de résultats satisfaisants dans la pratique. Il est à remarquer que certains insuccès partiels ont été notés et notamment par SKOMORHOFF (321). Cet auteur, à la suite de la vaccination par le virus formolé, a observé que si l'immunité générale était facile à obtenir, il n'en était pas de même de l'immunité locale, tissulaire. En effet, on peut observer, malgré la vaccination, l'apparition d'un aphte primaire, sans géné-

ralisation, à la suite de l'infection artificielle ultérieure.

Si cette immunité est en quelque sorte incomplète, il n'en est pas moins vrai, comme le font remarquer VALLÉE, CARRÉ et RINJARD (321) que si la résistance acquise, tout en plaçant les animaux à l'abri d'une évolution aphteuse généralisée — fait essentiel — les laissait aptes à l'évolution d'un aphte unique au point d'une inoculation virulente intra-muqueuse, il conviendrait de considérer l'emploi des virus formolés comme le premier temps d'une technique d'aphtisation bénigne infiniment précieuse.

La seule difficulté s'opposant encore à la mise en pratique de la méthode, réside dans l'obtention difficile d'une grande quantité de virus. Cette question n'est point encore résolue, malgré les recherches de VALLÉE, CARRÉ et RINJARD (emploi de la totalité d'un cobaye aphteux) (285) de DUCLOUX, RINJARD et M<sup>lle</sup> CORDIER (301, 302) (symbiose *in vivo* du virus claveleux e du virus aphteux).

BELIN (293) utilise dans l'immunisation, des complexes vaccino-aphteux formolés.

#### 4<sup>o</sup> IMMUNISATION CONTRE LA STOMATITE VÉSICULEUSE CONTAGIEUSE

Selon OLITSKY et LONG (289), le virus de la stomatite vésiculeuse contagieuse atténué par le formol à 1 ‰, serait après quarante-huit à soixante-douze heures, capable de reproduire la maladie chez le cobaye et laisserait une immunité durable. Au contraire, le vaccin tué par un contact de quatre-vingt seize heures avec le formol est inactif et plusieurs injections seraient incapables de protéger le cobaye contre l'infection expérimentale.

Quant à PEGNEFFI (344), il estime que le virus formolé à 5 ‰, ne confère pas une immunité vraie, mais abrège et atténue la maladie.

## 5° IMMUNISATION CONTRE LA BLUE-TONGUE

La rate et les ganglions d'un mouton infecté, broyés, réduits en pulpe, émulsionnés dans l'eau physiologique, additionnés de formol à 3 ‰ et maintenus quarante-huit heures à l'obscurité, constituent un vaccin dont l'inoculation à la dose de 16 c. c., protège le mouton contre l'inoculation du virus de la blue-tongue. (CURASSON 348, 378).

## 6° IMMUNISATION CONTRE L'ANÉMIE INFECTIEUSE DU CHEVAL

HABERMALZ (243), a constaté, en 1924, que le formol à 1 ‰ ajouté au sérum d'un cheval atteint de typho-anémie infectieuse, exerce une action atténuante sur ce virus (aph 20).

Depuis plusieurs années, une expérimentation est poursuivie au laboratoire de Recherches vétérinaires du Ministère de l'Agriculture, sur l'obtention d'un vaccin formolé préparé à partir de la Rate des chevaux morts d'anémie infectieuse. Aucun résultat n'a encore été publié.

## 7° IMMUNISATION CONTRE LA DENGUE

JOHN et HOLT (383), ont préparé un vaccin contre la dengue, à l'aide de la pulpe de foie et de rate de sujets morts de l'infection expérimentale. Chez les animaux vaccinés, les cas de dengue sont toujours bénins après l'infection expérimentale.

## 8° IMMUNISATION CONTRE LA FIÈVRE JAUNE

HINDLE (283), a obtenu une immunisation solide des singes, en inoculant 1 c. c. d'un vaccin constitué par une émulsion de pulpe de foie et de rate de sujets morts

de fièvre jaune, formolée à 1 ‰. Les animaux résistent à l'inoculation ultérieure de 0,2 g., puis de 2 grammes de foie virulent. PETIT, STEFANOPOULO et AGUESSY (290), ont obtenu des résultats comparables. De BEAUREPAIRE ARAGAO (303) et PARREIRAS (315), ont pratiqué, avec succès, la vaccination de l'homme à l'aide d'un vaccin formolé.

## CHAPITRE IV

### ACTION SUR LA TUBERCULINE

Il est évident que si des savants avaient réussi à préparer une anatuberculine possédant les mêmes propriétés que l'anatoxine dyphtérique, toute la médecine eût été révolutionnée par cette prophylaxie enfin efficace et sans danger de la tuberculose. Beaucoup de chercheurs se sont attachés à cette étude, mais peu de publications ont été faites car les résultats obtenus ne correspondaient pas aux belles hypothèses élaborées.

BOUYEYRON (396), en 1925, rapporte que l'action du formol à 35 % agissant pendant trois jours à 38° diminue la netteté de la cutiréaction qui devient négative lorsque le séjour à l'étuve a été prolongé à un mois. A 70° il obtient les mêmes résultats, mais plus rapidement. LÖWENSTEIN (195) tente la même préparation, mais chauffe à 100° sans réussir l'atténuation.

Enfin, J. F. HEYMANS et C. HEYMANS (397, 398) réussissent à préparer une tuberculine formolée dont l'emploi provoque une oculoréaction beaucoup plus nette et facile à obtenir que celle due à la tuberculine brute. D'après SIEBERT, cité par ces auteurs, la tuberculine conserverait peut-être intacte une protéine qui lui serait spéciale.

FINZI (399, 400, 401) prélève, à l'aide d'une pipette fine, le bouillon d'une culture de bacilles de Koch; il obtient ainsi un liquide ne renfermant aucune trace de voile et le traite par le formol à 5 %. FINZI appelle anaésotuberculine, la tuberculine formolée ainsi obtenue. Elle est employée comme la tuberculine ordinaire; mais, dit l'auteur, les animaux sont plus sensibles, les

réactions plus nettes, les phénomènes d'accoutumance n'existent plus; moyen de diagnostic sûr et bien toléré, elle doit remplacer la vieille tuberculine brute.

Nous nous permettrons simplement de faire remarquer que si l'anaésotuberculine est facile à préparer et d'un prix modéré, son emploi en clientèle rurale est limité par son prix de revient plus élevé que celui de la tuberculine ordinaire.

TROISIÈME PARTIE

APPLICATIONS PRATIQUES  
DES PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES  
DU FORMOL



## CHAPITRE PREMIER

### DÉSINFECTION — STÉRILISATION

#### FUMÉES ET ALDÉHYDE FORMIQUE

De tous temps, la croyance populaire a entouré le génie du mal d'odeurs âcres, de fumées et de feu. Cette croyance imagée trouve très probablement son origine dans une coutume qui remonte à HIPPOCRATE (5) : dans toutes les épidémies (et surtout celles de peste), on allumait de grands feux, on brûlait des herbes, des pailles, des parfums, tous corps qui produisent des fumées abondantes et irritantes, pour *chasser le génie du mal*. Cette coutume, qui parvenait à enrayer l'épidémie, fut renforcée par des édits royaux qui ordonnaient, au cours d'épidémies, l'incinération de graines riches en sucres ou en essences.

Cette prophylaxie empirique a été expliquée par TRILLAT (421, 450) qui a trouvé que les produits gazeux des combustions contenaient de l'aldéhyde formique et détruisaient de nombreux microbes (5). Il recommande, en particulier, la combustion de meules faites de lits alternatifs de paille humide et sèche pour la désinfection des égouts, des caves, de tous locaux ne craignant pas une détérioration.

La plupart des fumeurs ignorent probablement qu'ils absorbent, tous les jours, jusqu'à plusieurs centigrammes d'aldéhyde formique, ainsi que l'a trouvé TRILLAT en 1904 (417); mais tous vous diront que le *tabac tue les microbes*, ce qui est en partie exact (471, 473) puisque le nombre de bactéries de la bouche baisse jusqu'à 40 % (486), par le fait de fumer une cigarette.

Cette action est due au méthanal, car la fumée conserve son pouvoir antiseptique après filtrage sur coton qui retient le goudron et la nicotine, mais le perd par lavage à l'eau, ainsi que WOLFF (473) l'a montré.

## DÉSINFECTION PAR L'ALDÉHYDE FORMIQUE

C'est en 1888 que TRILLAT attire l'attention du monde savant sur les propriétés antiseptiques de l'aldéhyde formique. Depuis, les travaux se sont multipliés et de nombreux savants, dont TRILLAT, ROUX, POTTEVIN, FLUGGE, LIGNER, FOLEY, GUÉRIN, pour ne citer que quelques noms, ont mis au point la désinfection par l'aldéhyde formique couramment employée à l'heure actuelle. Nous ne donnons que l'essentiel de cette question universellement connue et dont les détails de pratique varient à l'infini.

Les vapeurs d'aldéhyde formique peuvent être produites par l'oxydation de l'alcool méthylique (lampe formogène de TRILLAT). Plus généralement, on les obtient à partir du formol commercial, soit par évaporation, ou distillation (407), ou vaporisations (426) (mais inconvénients de polymérisation), soit mieux, en chauffant la solution additionnée d'oxydes ou de sels métalliques : chaux, sulfate d'alumine, carbure de calcium (432), permanganate. Par tous ces procédés, on obtient des vapeurs sèches (autoclave de TRILLAT) ou riches en vapeur d'eau. Enfin, le trioxyméthylène, mélangé de peroxyde métallique ou de composés chlorés, et délayé dans l'eau (légèrement chaude) donne avec élévation de température, de l'aldéhyde formique pur et de grandes quantités de vapeur d'eau : telles sont les spécialités comme l'Autan, mélange de trioxyméthylène, de peroxyde de baryum et de strontium, et l'Aldogène (452-453) mélange de trioxyméthylène et de chlorure de chaux.

Expérimenté surtout par les chercheurs allemands,

le procédé par l'Autan a d'abord de nombreux partisans (en 1907) qui lui reconnaissent une valeur égale (433, 444) à celle des anciens procédés (de FLUGGE, par exemple), l'avantage de supprimer les appareils spéciaux et les risques d'incendie (435, 436, 437, 438, 439) et de rendre ainsi la stérilisation plus pratique (440). D'autres lui reconnaissent une valeur à *peine inférieure à la méthode de FLUGGE* (445), mais l'accusent d'un prix de revient cinq fois et demi plus élevé.

Par contre, en 1908, l'Autan est violemment attaqué. Tous les auteurs lui reprochent d'être strictement un désinfectant *de surface* (448, 446, 443, 447, 445); ce procédé n'est pas pratique car il exige de grands récipients (448) et ne stérilise pas en dessous de 60 centimètres de hauteur (446, 443), même si l'on emploie une grosse quantité d'Autan (448). De plus il présente l'inconvénient (445) de ne pouvoir être employé avantageusement à une température inférieure à 25°C et s'il permet d'augmenter rapidement l'état hygrométrique, celui-ci est moins stable (443) que dans la méthode de FLUGGE qui reste supérieure.

CLINTIC (430), qui a comparé les différents modes d'obtention de la formaldéhyde, retient la méthode au permanganate que préconisent également WINSLOW (cité par MULDOON 514) et GAND (466); en général, on emploie par m<sup>3</sup> à désinfecter, 10 grammes de permanganate pour 20 grammes de formol additionnés de 20 grammes d'eau.

Quelles que soient leurs critiques, tous les auteurs reconnaissent au méthanal un bon pouvoir de pénétration (406) et des propriétés désinfectantes suffisantes quand il est convenablement employé (424, 415) et que les objets à désinfecter sont bien exposés (404). La plupart des auteurs estiment que l'action de l'aldéhyde formique est plus puissante quand il agit dans une atmosphère saturée de vapeur d'eau; POTTEVIN (3) et PERDRIX (441) prouvent irréfutablement que son action bactéricide croît avec la température : dès que cette

dernière dépasse 35°, l'énergie développée rend le méthanal précieux en toutes circonstances. Incapable de remplacer l'étuvage, il reste cependant excellent (403, 405, 423) malgré les doutes émis par certains (414), pour la désinfection des locaux, wagons à bestiaux, couveuses (C. COON 484, 485), effets militaires (416, 466), etc., et nous pouvons conclure avec REICHENBACH (425) que s'il ne manque pas d'agents plus actifs, il n'en est pas non plus de plus pratique pour la désinfection de l'habitation.

## DÉSINFECTION PAR LES SOLUTIONS FORMOLÉES

L'usage en est limité par suite de leur action irritante sur ceux qui les manipulent.

La solution à 1 % est utilisée pour la désinfection des murs; SCHNURER (429) l'emploie à raison de 60 litres pour la désinfection, par pulvérisation, de wagons à bestiaux préalablement débarrassés de toute souillure visible par un nettoyage à l'eau, chaude ou en vapeur. Economique et simple, cette méthode, sans danger, permet une bonne désinfection. Cette même solution a été également employée pour la désinfection, par lavage, de literies de plumes contaminées au cours d'une épidémie de variole (459) et pour la désinfection de crachats tuberculeux (450, 475).

En solution savonneuse :

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| aldéhyde formique . . . . . | 16 %   |
| KOH . . . . .               | 3,75 % |
| savon : . . . . .           | 10 %   |

elle sert à la désinfection des eaux résiduaires; l'aldéhyde agit proportionnellement à sa concentration, sauf en présence d'alcali à très forte concentration; dans ce cas, DELCOUST et BERNARD (482) ne savent s'il y a combinaison inerte ou si l'aldéhyde pénètre les protoplasmas microbiens englobés dans les précipités salins.

A la concentration de 1 à 3 ‰, la solution de formol est employée par FOEX contre la carie et le charbon des grains; et GARNIER (462) recommande, comme donnant les meilleurs résultats, une courte immersion des grains (10 minutes) en solution formolée à 3 ‰.

Dans l'industrie des sucres de canne, OWEN (465) cite le formol comme le plus avantageux et le meilleur des antiseptiques utilisés à la désinfection des liquides sirupeux.

Le formol se montre aussi bon insecticide. En particulier, de très bons résultats contre les mouches ont été obtenus avec une solution de formol à 10 ‰, additionnée de 20 ‰ de lait, ou d'eau sucrée (454).

## STÉRILISATION PAR LES VAPEURS DE FORMOL

VON ESMARCK réalise la stérilisation par la vapeur d'eau chargée de formaldéhyde, mais sa réussite est contestée (418). PERDRIX (431) préfère le méthanal seul, qui, en quelques minutes, à 100°, est un très bon stérilisant; il ne détériore pas les objets les plus fragiles (étoffes de soie, encres, papiers), et son point de liquéfaction éloigné (— 21°) lui assure un fort pouvoir de pénétration.

En 1917, CHEVASSU (467) se sert de la méthode de stérilisation des instruments de chirurgie par l'aldéhyde formique, méthode mise au point par GROSS et BARTHÉLÉMY (468) qui en furent les instigateurs. Les instruments, secs et dégraissés, sont placés dans une étuve qui peut être la boîte même d'instruments, à condition qu'elle soit hermétiquement close. Il suffit de garnir avec de la poudre de trioxyméthylène et de chauffer quarante-cinq minutes entre 40° et 50°. L'Américain MULDOON (514) recommande l'appareil de WILLIAMS, petite étuve très suffisante pour la stérilisation en clientèle, moins efficace, mais plus commode que l'ébullition.

A basse pression (de 60 à 350 mm. de mercure) et à température moyenne (50 à 80°) c'est un excellent stérilisant (470), particulièrement recommandé par JIZUKA (474) en 1922 pour détruire les spores charbonneuses transportées par les poils d'animaux et les brosses venant de l'étranger.

## **ACTION DU FORMOL SUR LE BACILLE DE KOCH**

La tuberculose étant une maladie extrêmement grave et le bacille de Koch particulièrement résistant; il est normal qu'à ce sujet le formol ait fait l'objet de recherches spéciales.

Les expériences de WERNER (412) et JORGENSEL (416) montrent que le formol a une action efficace sur le bacille tuberculeux. G. et M. CARTERET (453) affirment que l'action pendant sept heures, de vapeurs abondantes de formaldéhyde, stérilisent les germes pathogènes, « voire même le bacille de Koch sous trois épaisseurs de drap ». Mais les nombreuses expériences de BOFINGER (408), CAMPANELLA (458), MARTINOTTI (434) et LAUBENHEIMER (463) permettent d'affirmer que si le méthanal est un des plus efficaces désinfectants du bacille de Koch, son action reste trop en surface pour être suffisante et, d'après ENGELS (413), les bacilles des crachats restent virulents.

Le bacille de Koch résiste moins bien aux solutions formolées. Toutefois, en 1902, SPLENGER (409) assure que le formol, très actif sur les autres microbes des crachats, est inactif sur le bacille de la tuberculose et par suite permet d'isoler ce dernier en culture pure; malgré les critiques de REICHENBACH et de FLUEGGE (427), il maintient sa méthode (410).

Hans GERLINGER (450) obtient d'heureux résultats dans la stérilisation de crachats tuberculeux par le mélange :

|                        |       |
|------------------------|-------|
| formaldéhyde . . . . . | 2,5 % |
| KOH. . . . .           | 5 %   |

et HAILER (475) détruit le microbe en quarante-cinq minutes par une solution à 4 %. MOUREUX et TONCHAI (478), en 1924, après de nombreux essais, estiment que la désinfection la plus efficace des livres souillés de bacille tuberculeux est réalisée par l'étuve formogène GENESTE et HERSCHER.

En somme, l'aldéhyde formique, puissant antiseptique de surface, a une action certaine, mais sans doute insuffisante, sur le bacille de Koch en moyenne épaisseur. Il est donc recommandable d'employer pour la désinfection des habitations contaminées par la tuberculose, un procédé plus radical que celui au méthanal, à moins de l'allier à un nettoyage préalable complet. Par contre, on peut, à coup sûr, pour la désinfection des crachats, employer la solution formolée, et pour les objets de faible volume, tels livres ou vêtements, stériliser en étuve formogène.

## CHAPITRE II

### DE L'UTILISATION DU FORMOL COMME FIXATEUR ET CONSERVATEUR

#### CONSERVATION DES ALIMENTS

Dès que ses propriétés désinfectantes furent connues le formol fut employé comme agent de conservation des matières alimentaires et il se montrait un excellent conservateur. Mais les deux circulaires ministérielles du 30 septembre et du 18 octobre 1897 l'interdisent comme dangereux. Depuis, et sans arrêt, des campagnes sont menées pour la révision de ces circulaires draconniennes étant donné l'innocuité des doses minimales que nécessite la conservation et les méthodes très sensibles qui permettent de le déceler et de le doser.

Les arguments sont nombreux à propos de la conservation du lait. Les auteurs reconnaissent que le formol retarde la coagulation du lait et lui assure une longue conservation, sans aucune diminution de sa digestibilité affirment certains (PRICE 99). Tous sont d'accord pour fixer la meilleure dose à 1/10.000. CHESTER et BROWN (428), font d'ailleurs remarquer que le temps de coagulation du lait formolé dépend surtout de la nature des bactéries qu'il contient, de la température, et n'est nullement proportionnel à la quantité de formol employé. Ils précisent qu'à 15°, le formol agit mieux qu'à basse température. Mais si le formol facilite la conservation du lait, son action microbicide dans les conditions où il est employé est insuffisante pour assurer la stérilisation vis-à-vis des staphylocoques et surtout des bacilles tuberculeux (STENSTRÖM 420 et

SCHAPS 422). Quant à sa valeur pour l'organisme, à part SCHAPS, tous considèrent le lait ainsi formolé comme non toxique par son formol <sup>1</sup>.

Un autre argument, donné par TRILLAT, puis PERRIER (6) en faveur de la conservation des substances alimentaires par le formol, est la présence normale de ce produit dans de nombreux aliments <sup>2</sup>, en particulier dans les viandes fumées. Ces quantités de formol, qui assurent la conservation naturelle de ces produits, sont sans action sur les consommateurs.

Les auteurs demandent qu'on permette la conservation par le formol, en fixant une dose maxima : avec les méthodes actuelles de dosage, il serait facile de déceler toute fraude. C'est aussi ce que propose SIMONNET, en 1920 (469) en faisant valoir l'excellence de la conservation des viandes par le formol. Alliée à la réfrigération, l'addition de formol (courante en Argentine) donne une durée de conservation de trois mois au lieu de trois semaines par la réfrigération seule et ceci sans aucune modification des propriétés organoleptiques de la viande. L'auteur étudie le procédé en détail, surtout au point de vue des inconvénients qu'il pourrait présenter et des moyens de les empêcher. Il constate que seules les surfaces découvertes qui ont été en contact avec l'atmosphère formolée peuvent présenter quelque danger. En conséquence, les viandes recouvertes de plus d'un centimètre de graisse ou n'offrant, de par leur position, qu'une surface restreinte à l'action du formol, ont une nocuité nulle ou très faible; le maximum de nocuité se présente chez des morceaux tels que la bavette, la hampe, d'autant plus que ces viandes sont consommées peu cuites. Il faudrait, avant de soumettre les viandes ainsi traitées à la consommation, déterminer approximativement leur teneur en formol;

(1) Voir PREMIÈRE PARTIE : Effets physiologiques sur l'homme et les animaux.

(2) *Id.* : État naturel et origine.

au delà de 1/5.000, il y aurait nécessité de ne les consommer qu'après cuisson à l'ébullition.

En somme, l'introduction réglementée du formol dans la conservation des substances alimentaires donnerait, avec les plus grandes certitudes de sécurité, une expansion méritée à un procédé reconnu excellent, supérieur aux procédés actuels.

### FIXATION ET CONSERVATION: DES PIÈCES ANATOMIQUES

J. BLUM (402), en 1893, emploie le formol comme liquide conservateur des animaux et de leurs organes. F. BLUM (35) s'en sert ensuite pour durcir les coupes histologiques. Cet auteur démontre l'action conservatrice que le formol exerce sur les cellules et les noyaux des animaux et des végétaux, ainsi que sur les microbes dont il permet la coloration.

On peut dire que depuis lors le formol est le meilleur gardien des pièces d'anatomie pathologique et le moins cher; il présente le seul inconvénient de ne pas conserver intactes les couleurs des organes dont il uniformise à peu près la teinte.

Actuellement encore, le formol est la meilleure substance permettant le durcissement des pièces en vue des coupes histologiques. Bien plus, comme l'ont montré MILLOT et GIBERTON (483), la conservation des pièces dans le formol permet leur utilisation en histologie dans le but de la mise en évidence des graisses. En effet, le formol fait diminuer les matières grasses et augmente les quantités d'acides libres.

### CONSERVATION DU VIRUS RABIQUE

PLANTUREUX (480) a préconisé, pour la conservation des moelles rabiques, le sérum formolé additionné de 20 % de glycérine. Dans ce mélange, les microbes banaux seraient tués et la virulence rabique se conser-

verait jusqu'au 63<sup>e</sup> jour. En sérum formolé seul, les moelles et les cerveaux perdent rapidement consistance et, de plus, le liquide conserve, en plus du virus rabique, les microbes d'infections agoniques et cadavériques dont il est difficile de préserver les moelles (REMLINGER et BAILLY 481).

Ces derniers auteurs utilisent cependant l'eau salée formolée à 1 p. 1800 pour l'expédition du vaccin anti-rabique étheré. La conservation serait assurée de cette façon pour sept jours en été et dix jours en hiver (388).

### CONSERVATION DU SANG

Etant donné l'action du formol sur les constituants du sang et sur les anticorps du sérum, d'une part, son admirable puissance de conservation due en grande partie à son pouvoir bactéricide, d'autre part, il était d'un haut intérêt de concilier ces différentes propriétés du formol par l'emploi d'une dilution convenable qui permettrait une conservation parfaite du liquide sanguin. Ce liquide sanguin devait répondre aux conditions suivantes : coagulation normale et rétraction d'un caillot laissant exsuder un sérum abondant, clair, non hémolysé et ayant conservé ses propriétés spécifiques (anticorps); grande propreté sinon complète aseptie.

C'est à cette étude que s'est attaché DEVOUASSOUX (487). Après de nombreuses recherches sur la coagulation en présence du formol et sur l'action bactéricide de cet antiseptique, cet auteur a vu que le formol du commerce devait être ajouté au sang dans des proportions variant de 5 à 8 ‰ pour réaliser les conditions énumérées plus haut. De plus, cette quantité de formol ajoutée au sang ne permet pas la pollution microbienne par les germes banaux, mais est susceptible de conserver les germes pathogènes spécifiques capables de se trouver dans le sang, et partant, permet l'utilisation du sérum à la fois pour un but de sérodiagnostic et pour un but de recherches bactériologiques.

### CHAPITRE III

## LE FORMOL COMMERCIAL EN THERAPEUTIQUE

Le formol n'est pas en thérapeutique, d'un usage aussi répandu que ses puissantes qualités antiseptiques sembleraient l'indiquer. En effet, s'il n'est pas toxique, il n'en possède pas moins une action irritante, cause de sclérose et d'escarres qui ont toujours effrayé les praticiens vétérinaires.

Cependant, dès 1902, le médecin russe SOLOWIEFF (488) l'emploie contre le favus, en applications externes, et se montre satisfait des résultats obtenus.

En 1904, BETTINI (489) l'utilise en injections intratrachéales dans le traitement de la gangrène pulmonaire, à raison de deux injections quotidiennes de 10 à 12 c. c. de formol commercial à 40 %, renouvelées pendant treize jours. La méthode ne semble pas gagner la confiance des praticiens, malgré les guérisons de broncho-pneumonie gangréneuse par ADRIAN (494), et la guérison avec chute brusque de température obtenue par CHOLEUR (503), lors de gourme grave, grâce à trois injections intra-trachéales.

Par contre, l'administration *per os*, mise à la mode par BEHRING puis KLAIM (493), en 1905, dans le traitement de la diarrhée des veaux par du lait faiblement formolé, et l'administration par injections intraveineuses, inaugurée d'un point de vue pratique par LOMAS (491), également en 1905, contre le purpura hémorragique du cheval, connaissent, par la suite, tout comme l'usage thérapeutique externe du formol, une carrière plus abondamment fournie et riche de succès.

## USAGE EXTERNE

En 1904, SCHJEFLO (490), reprenant la méthode de SOLOWIEFF, guérit la *démodicie* grâce à des solutions de 1 à 4 % de formol commercial. En 1916, BLANCHARD et GRELLET (505) traitent la *phthiriasis*, la *gale* et le *pityriasis versicolor* de l'homme, en aspergeant literie et lingerie de formol étendu de trois fois son volume d'eau. Ils estiment que l'on obtiendrait de bien meilleurs résultats en lotionnant la peau avec une solution à 4 % de formol, ce qui les conduit à conseiller fortement l'emploi de cet antiseptique aux vétérinaires. FLYNN (511) obtient d'excellents résultats en lotionnant le chien avec une solution à 5 % de formol. Il complète le traitement en appliquant, à quelques minutes d'intervalle, une pommade sulfurée ou de la vaseline pure, dans le but d'assouplir la peau et d'empêcher les brûlures, tout en évitant à l'animal d'être incommodé par les vapeurs de formaldéhyde. Ce traitement bihebdomadaire a généralement raison de la *démodicie* en deux semaines. Les cas les plus obstinés ne résistent guère plus de deux mois.

Etant donné ses excellentes qualités, il est normal de voir le formol employé comme *antiseptique des plaies*. C'est ainsi que ROUSS (500) en 1913, puis pendant la guerre DASTRIE (502) le recommandent contre les plaies infectées et que BOUCHET (501) l'emploie, sous forme de vapeurs, en insufflations. CARNOT (507), tout en reconnaissant ses excellentes qualités antibiotiques vis à vis des microbes, l'accuse de jouer le même rôle inhibiteur sur les cellules et le prohibe de la thérapeutique des plaies. Ceci n'empêche point CAMBEAU (518), en 1926, de classer le formol commercial, en solution à 1 %, immédiatement après la sérothérapie dans le traitement de ces mêmes plaies. Malgré la publication d'HUGO SIEVERS (525) sur l'emploi du formol, VAN DEN ECKOUT (517) ne le recommande pas, car il le juge

trop irritant. Cependant MULDOON (514) consigne de bonnes guérisons obtenues contre les plaies d'été par lotions quotidiennes de formol et d'eau à parties égales; contre les ulcères et tumeurs malignes par l'emploi successif de formol à 4 %, à 10 %, puis pur, en compresses quotidiennes de trente minutes.

Ce même auteur injecte des solutions faibles de formol, après évacuation du pus, dans le traitement des abcès; et, contre l'actinomycose, il recommande d'injecter, dans la protubérance, 13 à 28 grammes de formol non dilué.

M. CHÉNOT (498), en 1907, guérit les *eaux aux jambes* par application de formol en solutions fortes et dans le traitement des caries dentaires et des fistules osseuses, il obtient de bonnes guérisons avec la formule suivante :

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| formol, à 40 % . . . . .          | 4 parties  |
| essence de géranium redistillée . | 20 parties |
| alcool à 80°. . . . .             | 40 parties |

Enfin, le traitement efficace du *crapaud* a été réalisé par SCHWENDIMANN (492) en 1907, par FRÖHNER et par CHÉNOT. Ils ont obtenu d'excellents résultats en imbibant une seule fois les parties malades avec du formol commercial pur et en recouvrant le tout par un pansement. L'escarre tombe en trois semaines et, si d'autres plaies se forment, on renouvelle le traitement en ayant soin d'éviter la ligne blanche. Au cas où celle-ci serait atteinte, il faut employer une solution formolée à 5 ou 10 %. Le traitement de CHÉNOT (495) comporte en plus dès le lendemain, une application de goudron et de formol à parties égales; application qui sera renouvelée deux ou trois fois. HAJNAL (497) compte de nombreux succès par l'application hebdomadaire de formol pur que FRÖHNER (531), en 1930, continue à préconiser.

En Amérique, WILLIAMS et SHAW (513) guérissent la pourriture du pied chez les bovins en saturant un pan-

sement humide, toutes les trois heures, pendant quelques jours, avec la solution suivante :

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| phénol. . . . .             | 3 parties |
| formol commercial . . . . . | 5 —       |
| eau distillée . . . . .     | 100 —     |

Une longue expérience permet à ces auteurs d'affirmer la supériorité de cet antiseptique.

#### ADMINISTRATION « PER OS »

SALVISBERG (504), en 1906, traite la *coccidiose bovine* par l'administration de formol commercial, méthode reprise avec succès par WAY et HAGAN (509) qui donnent alors 6 à 8 fois 28 g. du mélange :

|                  |        |
|------------------|--------|
| formol. . . . .  | 28 g.  |
| pétrole. . . . . | 280 g. |

et complètent leur traitement par une médication émolliente et tonique à base de lavements et de strychnine. Il semble, cependant, que le formol agisse surtout par ses propriétés anti-diarrhéiques, contestées, d'ailleurs, par HAJNAL (497) qui, à la manière de BEHRING et KLAIM, l'essaie contre la diarrhée des veaux. Ce même auteur, lors d'une épidémie de *peste porcine*, est par contre, très satisfait de la boisson formolée à 1 % mise seule à la disposition des animaux. IMRIE (512), contrairement à HAJNAL, le recommande contre la diarrhée des veaux, mais il le fait prendre à la mère et le veau est ainsi guéri par le formol qu'il absorbe avec le lait maternel.

C'est d'ailleurs sur ce principe de l'élimination du formol par le lait que table FROST (508) dès 1917, pour traiter les *mammites* bovines par administration quotidienne de 28 g. ou biquotidienne de 14 g. de formol pur, tantôt en capsules, tantôt dilué dans du lait ou de

l'huile. Pour que sa méthode soit parfaitement efficace, il recommande l'emploi de diurétiques et de laxatifs et conseille l'application d'un enveloppement chaud recouvert d'un bandage suspenseur. Ce traitement, entretenu deux à trois jours, est renouvelable après un repos de quelques jours. SEDDON (516) l'emploie sans succès en 1925, tandis que WILKINSON (529) en obtient parfois d'excellents résultats.

Ces phénomènes particuliers de l'élimination secondent peut-être LINTON-ROBERTSON (519) dans cette véritable résurrection qu'il opère sur un cheval atteint d'hémoglobinurie grave, par administration, à la sonde œsophagienne, de 28 g. de formol et d'hydrate de chloral dissous avec 200 g. de chlorure de sodium dans 4 à 5 litres d'eau tiède.

MULDOON (514) confirme ces résultats et, à l'exemple de KASTLE et NUTTER (496), en 1909, étend l'emploi du formol à la *tympanite aiguë des ruminants* : il donne 16 à 28 g. de formol commercial dans quelques litres d'eau et, une heure après, administre comme adjuvant, des sels d'Epsom.

Mais c'est sans doute dans le traitement des *coliques du cheval* que le formol montre le plus ses merveilleuses qualités thérapeutiques. Très ancien partisan du formol, et probablement l'instigateur de la méthode, DAVID IMRIE (512) de GLASGOW, expose une technique qu'il a mise au point et qu'il substitue avec bonheur depuis plus de seize mois, dit-il en 1920, à tout autre mode de traitement des coliques. La sonde œsophagienne lui permet, en effet, sans aucun risque de complication pulmonaire, d'irritation des muqueuses ou de ruptures diverses, l'emploi de doses élevées indiquées par la formule suivante :

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| formol commercial . . .  | 28 g.     |
| chlorure de sodium . . . | 240 g.    |
| eau tiède . . . . .      | 18 litres |

Cette médication convient parfaitement aux juments pleines et comporte une seule contre-indication : les coliques dites spasmodiques. Elle peut être renouvelée en quelques heures si la première tentative n'a point produit l'amélioration escomptée. LANG (510) rapporte 13 guérisons sur 14 cas de coliques ainsi traitées. Le 14<sup>e</sup> animal, autopsié, était atteint d'invagination du cœcum et de strongylose grave.

Enfin, MULDOON (514) confirme, lui aussi, la valeur de cette technique, expérimentée en grand dans l'armée américaine, et la conseille dans les cas d'*intoxication* par les fourrages et dans tous les cas d'*arrêt des sécrétions* glandulaires ou d'*arrêt du péristaltisme*.

#### ADMINISTRATION PAR VOIE INTRA VEINEUSE

Les succès, publiés par de nombreux auteurs, nous portent à croire que cette voie d'administration, si controversée pour le formol, et malgré les dangers de sa pratique facilement surmontés par quelques précautions élémentaires, reste la voie d'élection de ce puissant antiseptique général.

UHLAND (498), en 1911, présente des essais effectués à titre préventif, contre le *charbon du lapin*; ses résultats semblent favorables, mais WILlich (499) les conteste en s'appuyant sur l'immunité naturelle du lapin vis-à-vis du charbon.

Employé dans le traitement des *lymphangites*, en 1917, par LÉPINAY (506), l'excellence du formol est confirmée par CAMBEAU (518).

TUTT (522), en 1927, l'injecte, dilué à 1/2 %, avec grand succès contre la *maladie de Johne*, alors que L. SHEATER (523) le prouve complètement impuissant à détruire le bacille de Johne, mais lui reconnaît une remarquable action antidiarrhéique.

Employé souvent contre l'*anasarque*, le formol est particulièrement recommandé par LABORDERIE (524) et GEORGES (532).

MAC CUNN (528), en 1929, prétend avoir guéri l'*entérite hémorragique du chien* par deux injections d'une solution de formol dont il ne donne point le titre.

JOURNÉE (526) guérit un *phlegmon gazeux* et traite efficacement les *mammites* de la vache en injectant 4 g. de formol dilué dans 30 g. d'eau distillée.

CHAMBERS (521) soigne avec succès la *pneumonie* du cheval en utilisant de grandes quantités d'une solution de formol à 0,5 %.

BOUCHET et JOLY (530), en 1930, pratiquent, à un jour d'intervalle, deux à trois injections de 30 à 40 c. c. d'une dilution à 10 % dans de l'eau physiologique. La lutte ainsi entreprise contre une *enzootie typhoïdique* aboutit à une réussite éclatante.

Dans un chapitre intitulé : « Formol et Agriculture » de sa thèse de médecine PENNANÉAC'H (28) écrit que « le formol a joui d'une certaine vogue en médecine vétérinaire dans le traitement et la prophylaxie de la *fièvre aphteuse* ». Or, GALLOWAY (533) conteste que cet antiseptique est sans action *in vivo* sur le virus de la fièvre aphteuse.

Enfin, IMRIE (530), en 1926, dans un aperçu de ses vingt années de travaux sur la question, conclut que dans le *purpura hémorragique*, l'injection de formol est sans rivale. Il prétend que cet antiseptique atteint les causes profondes de la maladie et provoque, en moins de vingt-quatre heures, une nette amélioration de l'état du malade. Il croit, d'ailleurs, que le *purpura hémorragique* est, le plus souvent, un accident secondaire et que dans ce cas, l'injection de 10 g. de formol dilués dans 280 g. d'eau tiède guérit toujours l'animal. Malheureusement, les rares fois où la maladie n'est point d'origine secondaire, le formol échoue non moins régulièrement. MULDOON (514) rapporte des guérisons obtenues avec une ou deux injections à douze ou vingt-quatre heures d'intervalle, de 3,5 g. de formol dilué dans 7 g. d'eau. MAC CUNN (515), reprenant les expériences d'IMRIE, constate que le formol donne de bien

meilleurs résultats que tout autre médicament; mais il met en garde contre les erreurs de technique et recommande une asepsie et une stérilisation rigoureuses, une hémostase parfaite, de façon à laisser couler quelques gouttes de sang avant et après l'injection faite avec un bock. Ainsi l'aiguille se trouve lavée par un courant sanguin, ce qui supprime toute trace résiduelle de formol et permet d'éviter toute irritation locale.

En 1929, VAL (527), dans sa thèse sur la *thérapeutique générale des infections* par les injections intraveineuses d'une spécialité pharmaceutique à base de formol adrénaliné (supprimant les phénomènes de choc et d'intolérance pourtant signalés comme rares et bénins par les différents auteurs qui ont employé le formol), explique l'action thérapeutique de ce composé par la diminution de la virulence microbienne, l'augmentation de la leucocytose et le renforcement de la défense humorale basée sur « l'anaautosérovaccinothérapie ». VAL recommande son emploi dans toutes les infections générales ou locales et ne le *contre-indique* que chez les individus atteints de maladies chroniques telles que cirrhoses et néphrites.

Nous voyons donc que de nombreux succès ont été enregistrés en thérapeutique vétérinaire grâce à l'emploi de formol pur ou dilué. Nous résumons rapidement les doses qu'il est raisonnable d'employer.

*Usage externe.* — a) Plaie infectées, abcès, caries, parasites : formol en solution variant de 0,5 % à 5 %. Toujours limiter l'action irritante par une application de pommade.

b) Ulcères, tumeurs malignes, crapaud, actinomycose : en solutions à 5 %, 10 % ou même pur.

*Administration « per os ».* — Coccidiose, diarrhée, mammites, hémoglobinurie, coliques du cheval, tympanite des ruminants, intoxications alimentaires : de 8 à 28 g. pour les grands animaux.

Administrier soit en capsules, soit dilués dans de l'huile ou du lait, soit en breuvages abondants, tels que :

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| formol. . . . .          | 28 g.     |
| chlorure de sodium . . . | 240 g.    |
| eau chaude . . . . .     | 18 litres |

*Voie intraveineuse.* — Chez les gros animaux, dans toutes les infections locales ou générales, en particulier lors de purpura hémorragique : 2 à 5 g. dans 20 à 50 g. d'eau physiologique tiède, 10 g. dans 280 g. d'eau physiologique tiède.

QUATRIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES  
EFFETS DES INJECTIONS  
INTRAVEINEUSES DE FORMOL  
CHEZ LE CHIEN



## TECHNIQUE

*Etant donné les nombreux succès rapportés en thérapeutique par l'administration intraveineuse de formol chez les grands animaux, nous avons voulu voir si la méthode était applicable à la thérapeutique canine.*

Nous avons réalisé nos expériences sur des chiens de poids et d'âge différents et nous avons cherché à nous placer dans les conditions répondant le plus exactement possible à celles de la pratique courante : nous avons employé des seringues de Pravaz ordinaires munies d'aiguilles moyennes ou grosses et du formol commercial supposé à 40 % et déjà polymérisé. Val (527) ayant rapporté que la toxicité possible du formol était due à cette polymérisation, nous pouvons dire que notre formol était au moins aussi toxique que n'importe quelle solution non polymérisée d'aldéhyde formique à 40 %. De plus, notre système de contention n'était point tel qu'il puisse empêcher toute réaction du sujet, sauf en un cas où nous l'avons réalisé afin de pouvoir comparer utilement les phénomènes observés. La réalisation de ces conditions moyennes nous autorise à donner des conclusions fermes sur l'emploi de la méthode en pratique.

## EXPÉRIENCE I

La chienne n° 27, malinoise, onze kilos, âgée de 3 mois, reçoit dans les veines saphènes, pendant huit jours, 1,5 c. c. de formol dilué dans 9 c. c. d'eau physiologique. Cet animal reçoit donc une dose quotidienne de 0,136 c. c. et, au total, 1,088 c. c. de formol par kilo de poids vif.

Au cours des trois premiers jours, nous observons des phénomènes de choc et d'intolérance assez faibles. L'injection est quelque peu douloureuse, l'animal vomit faiblement et pendant trois à quatre minutes présente une légère paralysie du train postérieur. Le larmolement faible, mais net, est constant du premier au dernier jour.

Les phénomènes vont alors s'accroître et se stabiliser le 5<sup>e</sup> jour. Le choc très net aux trois quarts de l'injection se manifeste par un tremblement général du sujet. L'injection terminée, il vomit abondamment, défèque, urine, et titube à la manière d'un homme ivre. La respiration, d'abord ralentie, reprend un mouvement accéléré trois minutes après l'injection et tout redevient normal après deux minutes.

Le 7<sup>e</sup> jour, nous avons pratiqué, au préalable, une injection sous-cutanée de 0,5 c. c. d'adrénaline, ce qui nous a permis de voir notre sujet rester normal après les 7<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> injections de formol. Les seuls symptômes subsistant étant le larmolement et le prurit local.

Nous constatons, sur cet animal extrêmement vigoureux, l'apparition de phlébites à la suite d'injections difficilement réalisées. Plusieurs fois, les réactions de cet animal provoquent la pénétration de quelques gouttes de la solution en dehors de la veine, ce qui déclenche l'apparition d'escarres suppurées qui sèchent vers le 12<sup>e</sup> jour de leur apparition.

Cet animal, mort au cours d'une expérience différente, présente, à l'autopsie, des organes en parfait état sans la moindre trace macroscopique de sclérose ou d'irritation chronique.

## EXPÉRIENCE II.

Chien n° 6, vieux et cachectique, berger allemand de 23 kilogrammes, reçoit, douze jours de suite, 0,5 c. c. de formol non dilué c'est-à-dire 0,0217 c. c. par kilogramme de poids vif.

Cet animal, inquiet, se défend violemment les premiers jours, ce qui provoque l'apparition d'une phlébite à la saphène droite et l'induration des tissus péri-veineux. Nous pratiquons, alors, les injections à la veine radiale droite; l'animal est maintenant docile et une simple muselière devient le seul moyen de contention employé.

L'injection ne semble point douloureuse; le larmolement léger donne l'impression que l'animal va pleurer. Le prurit local est net, la soif souvent intense et la polyurie constante.

Un fait nous paraît intéressant à noter : l'animal, qui était en piteux état au début de l'expérience, voit son état de santé s'améliorer sans cesse à partir du 3<sup>e</sup> jour; en fin d'expérience, son œil est vif, son poil lisse et, à partir du 8<sup>e</sup> jour, il porte à nouveau les oreilles dressées.

Mais nous n'avons pu savoir si la polyurie était due à la vieillesse de l'animal et si l'amélioration de son état général n'était due qu'à une meilleure nourriture.

### EXPÉRIENCE III.

Le chien n<sup>o</sup> 18, griffon de 16 kilogrammes, âgé de six ans, est soumis neuf jours consécutifs à l'injection quotidienne de 1 c. c. du formol précité. Il en reçoit donc, chaque jour, 0,0625 c. c. par kilogramme de poids vif.

Ce chien, assez indocile, est rapidement atteint de phlébite avec apparition d'escarres au niveau de la saphène droite. Nous pratiquons alors les injections aux radiales dont la droite est à son tour atteinte d'induration péri-veineuse.

Aux trois quarts de l'injection, les phénomènes de choc et de douleur sont nets dès les deux premiers jours. Le 3<sup>e</sup> jour, après l'injection, l'animal atteint de nausées et de polyurie, reste abattu quelques minutes. Les 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours, ces phénomènes s'accroissent : l'animal titube.

Le 6<sup>e</sup> et surtout le 7<sup>e</sup> jour, l'effet est accentué au point d'être foudroyant. L'animal, immédiatement après l'injection, a la respiration coupée et tombe d'un bloc à la manière d'un cheval que l'on vient d'assommer. La respiration reprend bientôt, accélérée, l'animal se relève, a quelques nausées, urine, défèque; en deux minutes, tout est redevenu normal.

Les 8<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> jours, les phénomènes observés rétro-cèdent, l'animal conserve une respiration accélérée, titube légèrement, urine et défèque.

Tout au cours de l'expérience, le larmolement et le prurit local sont persistants.

#### EXPÉRIENCE IV.

Le chien n<sup>o</sup> 11, magnifique bâtard, 6 ans, 19 kilogrammes, a reçu, 6 jours de suite, une injection intra-veineuse de 2 c. c. de formol pur, c'est-à-dire 0,105 c. c. par kilogramme de poids vif. Sur cet animal, docile, les injections pratiquées tantôt à la radiale droite, tantôt à la radiale gauche, sont parfaites. Grâce à toutes les précautions spécialement prises au cours de cette expérience, nous n'observons pas la moindre trace de phlébites, d'escarres ou d'induration.

Le premier jour, au cours de l'injection, le choc net se manifeste par un tremblement général. Immédiatement après, la respiration est suspendue et la poitrine dilatée pendant 20 secondes; l'animal titube, puis s'affaisse. La pupille est dilatée, les yeux embués de larmes; le chien abattu vomit, urine, défèque. La respiration reprend sur un rythme accéléré et tout rentre dans l'ordre en trois minutes environ. Le prurit local se manifeste au même titre que dans nos autres expériences.

Le 3<sup>e</sup> jour, l'animal ne s'affaisse plus et les autres phénomènes observés s'atténuent comme s'il y avait accoutumance au formol, atténuation telle que l'animal ne vomit plus les deux derniers jours.

Le 7<sup>e</sup> jour, nous voulons injecter 4 c. c. de formol pur. Nous atteignons 3,75 c. c.; c'est-à-dire 0,2 c. c. par kilogramme. A ce moment, l'animal est pris d'une violente crise : il se débat violemment, tourne rapidement sur lui-même et s'abat en geignant. La respiration coupée ne reprendra plus : l'animal meurt en 75 secondes.

A l'autopsie, malgré les fortes doses répétées de formol que ce chien a reçues, ses organes se présentent en parfait état; seule une forte congestion du foie est à noter.

#### EXPÉRIENCE V

Chien n° 10, bâtard, 8 ans, 20 kilogrammes. Nous utilisons contrairement aux autres expériences, une grosse aiguille et du formol commercial non polymérisé. La contention insuffisante ne permet point l'intégrité de l'inoculation de 1,5 c. c. C'est pourquoi l'expérience ne sera point poursuivie.

Nous observons, à la suite de cette unique injection, les phénomènes brutaux décrits au cours de l'expérience IV. Il est probable que la violence du choc est due à la rapidité de l'injection.

#### EXPÉRIENCE VI

Le chien, n° 22, vieille batarde de 20 kilogrammes, reçoit 3 c. c. de formol non polymérisé dilués dans 10 c. c. d'eau physiologique froide. L'aiguille employée est de fort diamètre. Le choc produit est très brutal et la mort douloureuse est quasi-immédiate. A l'autopsie, rien de particulier n'a été relevé.

#### CONCLUSIONS

Nous devons d'abord faire remarquer que la plupart de nos expériences ont duré un temps bien supérieur à celui de la durée normale d'un traitement, et que les doses

*employées, comparativement à celles utilisées en thérapeutique des gros animaux, sont infiniment supérieures.* A titre de mémoire, rappelons que la dose thérapeutique en injection intraveineuse chez le cheval, varie de 0,01 à 0,02 c. c. par kilogramme de poids vif et que cette injection est généralement unique.

De nos expériences, nous pouvons conclure :

1<sup>o</sup> que *le formol employé à la dose thérapeutique n'est point toxique*, mais produit parfois, à haute dose, des phénomènes de choc qu'il nous semble possible d'empêcher par injection préalable d'adrénaline.

2<sup>o</sup> *en pratique courante, ce mode de traitement ne semble applicable que s'il est possible de réaliser l'opération d'une façon parfaite*, de manière à éviter les réactions générales ou locales, les phlébites et les escarres. Il faut disposer de moyens de contention sérieux, préparer aseptiquement le lieu de l'injection, stériliser les instruments, utiliser une aiguille longue et fine, pousser l'injection loin du point de pénétration, et réaliser cette opération lentement, afin de permettre une dilution progressive du formol dans le courant sanguin. Il est indiqué de pratiquer l'hémostase avant de retirer l'aiguille afin de laver par un léger courant sanguin qui fera disparaître toute trace de formol susceptible d'irriter les tissus au moment du retrait de l'aiguille. Surtout, éviter la répétition des injections dans la même veine, alterner radiale et saphène, à droite et à gauche, on sera alors étonné de l'intégrité des vaisseaux, malgré la mauvaise réputation du formol.

3<sup>o</sup> Nous recommandons, tout particulièrement, de *faire l'injection à la radiale* qui se montre infiniment plus pratique que la saphène.

4<sup>o</sup> *Ce mode de traitement devient, chez le chien, une véritable opération; c'est pourquoi il n'est point à recommander; cependant, au cas où le formol se révélerait excellent remède de certaines affections graves du chien, il serait à tenter en prenant soin de suivre les conseils précédemment résumés.*

5°. Ces quelques expériences nous ont permis de mettre au point *une technique que nous nous proposons d'expérimenter ultérieurement afin de préciser les qualités thérapeutiques du formol injecté au chien par la voie sanguine.*

## CONCLUSION

Le formol doit ses multiples applications en Biologie à son action particulière sur les albuminoïdes qu'il transforme en substances insolubles, résistantes, et dont il modifie profondément les propriétés biologiques.

*Son action coagulante brutale* sur les matières albuminoïdes fait du formol un destructeur. C'est ce qui lui donne sa valeur bactéricide. Le formol sous sa forme commerciale (solution) ou plus souvent sous sa forme aldéhyde formique (gaz) obtenue généralement à partir de la solution, est un *désinfectant de choix*. C'est le plus employé, étant donné la facilité de son application et les résultats sûrs qu'il donne : excellent désinfectant de surface aux températures ordinaires, il possède à température élevée le double avantage d'avoir un puissant pouvoir de pénétration et de ne pas détériorer les objets, même délicats.

Cette action brutale a aussi ses inconvénients : c'est à elle que sont imputables les rares accidents de destruction des tissus et en particulier d'irritation des muqueuses et de l'épiderme, irritation qui peut aller jusqu'à provoquer de la nécrose avec escarres.

Mais, à la manière des poisons qui à doses infimes deviennent des produits merveilleux, le formol, à pareilles doses, par *action ménagée*, perd ses propriétés nocives et n'en garde que ce qu'il faut pour le rendre précieux. 1/10.000 à 1/5.000 de formol suffisent à empêcher les fermentations et les pullulations microbiennes, et permettent la conservation facile et excellente de nombreuses substances, sans les altérer. Employé aux concentrations de 1 à 5 ‰, il transforme les toxines et les cultures microbiennes en produits atoxiques et non

pathogènes, mais en conservant leur pouvoir antigène. Il a ainsi enrichi la biologie d'une *nouvelle et fructueuse méthode* de préparation de vaccins, dont les succès déjà nombreux laissent envisager pour l'avenir un prodigieux développement.

Il est un *antiseptique puissant* employé chez les grands animaux, dans tous les cas d'infection générale ou locale. Chez le chien, il est d'une application assez délicate, mais cet animal en supporte sans être incommodé des doses relativement fortes.

Le formol nous apparaît comme un antiseptique dont l'action brutale ou ménagée permet des applications qui s'étendent avec succès à tous les domaines de la biologie.

C'est un produit aux *ressources innombrables* et dont l'usage courant n'est pas entravé par un prix de revient élevé.

---

*Vu :* le DOYEN

BALTHAZARD

*Vu :* le PRÉSIDENT

LÉON BINET

*Vu et permis d'Imprimer :*

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS

S. CHARLETY



BIBLIOGRAPHIE  
MÉTHODIQUE  
CHRONOLOGIQUE ET ANALYTIQUE



NOTA. — Lorsque la référence analytique existe pour les ouvrages ou articles étrangers, elle est donnée entre parenthèses à la suite de la référence originale.

*Signification des abréviations utilisées.*

|                               |                                                           |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <i>A. I. P.</i> . . . . .     | Annales de l'Institut Pasteur.                            |
| <i>B. A. M.</i> . . . . .     | Bulletin de l'Académie de Médecine.                       |
| <i>B. A. V.</i> . . . . .     | Bulletin de l'Académie vétérinaire.                       |
| <i>B. G. T.</i> . . . . .     | Bulletin général de thérapeutique.                        |
| <i>B. I. P.</i> . . . . .     | Bulletin de l'Institut Pasteur.                           |
| <i>B. S. C. M. V.</i> . . . . | Bulletin de la Société centrale de Médecine vétérinaire.  |
| <i>B. S. S. V. L.</i> . . . . | Bulletin de la Société des Sciences vétérinaires de Lyon. |
| <i>C. R. A. S.</i> . . . . .  | Comptes rendus de l'Académie des Sciences.                |
| <i>C. R. S. B.</i> . . . . .  | Comptes rendus de la Société de Biologie.                 |
| <i>R. G. M. V.</i> . . . . .  | Revue générale de Médecine vétérinaire.                   |
| <i>R. M. V.</i> . . . . .     | Recueil de Médecine vétérinaire.                          |
| <i>R. V.</i> . . . . .        | Revue vétérinaire.                                        |
| <i>B. J. E. P.</i> . . . . .  | British Journal of experimental Pathology.                |
| <i>C. V.</i> . . . . .        | The Cornell veterinarian.                                 |
| <i>J. A. V. M. A.</i> . . . . | Journal of the American veterinary Medical Association.   |
| <i>J. C. P. T.</i> . . . . .  | The Journal of the comparative Pathology and Therapeutic. |
| <i>J. E. M.</i> . . . . .     | The Journal of Experimental Medicine.                     |

- J. I. D.* . . . . . The Journal of Infectious Diseases.  
*N. A. V.* . . . . . The North American veterinarian.  
*P. A. A. V. C.* . . . . Pan-African Agricultural and Veterinary Conference.  
*P. A. V. M. A.* . . . Proceeding of the American Veterinary Medical Association.  
*R. ( ) C. I. M. V. L.* Rapport au ( ) Congrès international de Médecine vétérinaire de Londres.  
*R. D. V. S.* . . . . . Xth Report of the Director of Veterinary Services.  
*V. J.* . . . . . The Veterinary Journal.  
*V. R.* . . . . . The Veterinary Record.
- B. t. W.* . . . . . Berliner tierärztliche Wochenschrift.  
*B. Z.* . . . . . Biochem. Zeitschrift.  
*C. f. B.* . . . . . Centralblatt für Bakteriologie.  
*D. t. W.* . . . . . Deutsche tierärztliche Wochenschrift.  
*S. A. f. T.* . . . . . Schweizer Archiv für Tierheilkunde.  
*Z. f. H.* . . . . . Zeitschrift für Hygiene.  
*Z. f. I.* . . . . . Zeitschrift für Infektionskrankheiten.
- G. d. R. S. e A. V. I.* Giornale delle Royal Soc. ed Academia Veterinaria Italiana.

## PREMIÈRE PARTIE

### LE FORMOL

*Rappel* : 99, 417, 421, 514, 527.

1. BERTHELOT. — Traité de chimie organique, I, 13, 1860.
2. HOFMANN. — Production d'aldéhyde formique. *C. R. A. S.*, 1867 et *B. S. Ch.*, X, 251, 1868.
3. POTTEVIN. — Recherches sur le pouvoir antiseptique de l'aldéhyde formique. Action sur les animaux. *A. I. P.*, 1894, 809.
4. DELEPINE. — Décomposition de l'aldéhyde formique par la vapeur d'eau à 200°. *C. R. A. S.*, CXXIII, 120, 1896.
5. TRILLAT. — Sur la présence de l'aldéhyde formique dans les produits gazeux de la combustion et sur les applications qui en découlent. Essai de désinfection par les fumées. Etude historique sur l'utilisation des feux et des fumées comme moyen de défense contre la peste. *A. I. P.*, 11 nov. 1905.
6. PERRIER. — Sur la présence de formol (méthanal) dans certains aliments. *C. R. A. S.*, 22 oct. 1906, 600.
7. MONVOISIN. — Le formol dans les substances alimentaires. *Hygiène de la viande et du lait*, mars 1907, 111.
8. DUPUIS et HERMANS. — Le formol à petite dose, administré longtemps, a-t-il une action nocive sur l'organisme du chien? *A. M. V.*, juil. 1908, 382.
9. VOISENET. — De la production de petites quantités d'aldéhyde formique dans l'oxydation de l'alcool éthylique par voie chimique, physique ou biologique. *C. R. A. S.*, janv. 1910, 40.
10. GAUTHIER. — Action de la chaleur au rouge sur l'aldéhyde formique. *C. R. A. S.*, 1910, 1775.
11. HENRIQUES et GJALDBAÆK. — Sur la décomposition hydraulique de certaines protéines sous l'influence de la

- pepsine, la trypsine, les acides et les alcalis. *Zeit. f. phys. Chem.*, 20 nov. 1911, 363 (*B. I. P.*, 1912, 511).
12. CURTIUS et FRANZEN. — Sur la présence de l'aldéhyde formique dans les plantes. *D. ch. G.*, t. 45, 1715-1718; 6, 1912 (*Bull. Soc. Ch. de France*, 1912, 1466).
13. Pozzi-ESCOT. — Recherches sur le mécanisme de l'acclimatation des levures à l'aldéhyde formique. *C. R. A. S.*, juin 1913, 1851.
14. MOORE et WEBSTER. — Synthesis by sunlight in relationship to the origin of Life. Synthesis of formaldehyde from carbon Dioxide and Water by Inorganic colloïd acting as transformers of light Energy. *Proced. of the Roy. Soc., B.*, LXXXVII, oct. 1913, 163 (*B. I. P.*, 1914, 282).
15. NEUBERG et WELDE. — Transformation de la formaldéhyde en alcool méthylique. *Biochem. Zeitschr.*, août 1914, 104 (*B. I. P.*, 1915, 494).
16. BOITEUX. — Sur la nutrition du trichoderma viride (Pers.) à partir du formol libre. *C. R. S. B.*, LXXXIII 1920, 737.
17. WILKINSON et GILSON. — Distillation des solutions aqueuses de formol. *J. A. Ch. Soc.*, XLIII, 1921, 695.
18. BRODIN et HUCHET. — Une nouvelle substance anti-anaphylactisante : formaldéhyde-sulfoxylate de sodium. *C. R. A. S.*, 7 nov. 1921, 865.
19. WICKWARE. — Toxicité des grains traités par le formol. *Rap. annuel du Direct. génér. du Serv.vét. du Canada*, Torrance, 1922 (*R. M. V.*, 1922, 483).
20. COULOUMA. — Le formol. *Firmin et Montane*, Montpellier, 1922.
21. BUHLER. — Intoxication par le formol. *S. A. f. T.*, janv. 1922 (*R. G. M. V.*, 1922, 606).
22. E. et G. NICOLAS. — Influence de l'aldéhyde formique sur les végétaux supérieurs et la synthèse chlorophyllienne. *C. R. S. B.*, 23 déc. 1922.
23. ANDRÉ. — Chimie végétale, I, 102, 118. *J. B. Baillière*, Paris, 1924.
24. ABELOUS et DELAS. — Inactivation de l'adrénaline par le

- formol. Présence dans le sang normal de formol en quantité suffisante pour inactiver l'adrénaline excrétée par les surrénales. *C. R. S. B.*, 23 avr. 1926, 999.
25. MAUSER. — La recherche et le dosage de l'aldéhyde formique dans les fermentations. *B. Z.*, CLXXIII, 1926, 201 (*B. I. P.*, 1926, 1076).
26. VÉCHIN. — Réactions vaso-motrices du chien consécutives aux injections d'aldéhyde formique. *C. R. S. B.*, 5 mars 1927.
27. VÉCHIN et GAUTRELET. — Action de l'aldéhyde formique sur le cœur et la pression sanguine. *C. R. S. B.*, 7 mai 1927.
28. PENNANEAC'H. — Contribution à l'étude de la toxicité du formol et des phénomènes pathologiques qu'il est susceptible de provoquer. *Thèse. médecine*, Bordeaux, 1927.
29. DODEL. — Action phylactique de l'aldéhyde formique vis-à-vis de l'hémolyse par le bromhydrate de quinine. *C. R. S. B.*, 7 juil. 1928.
30. SABRAZES et PENNANEAC'H. — Action nocive des vapeurs de formol. *C. R. S. B.*, 11 janv. 1928.
31. COMBES. — La vie de la cellule végétale, II, 100. *Colin*, n° 109, Paris, 1929.
32. FREEMAN. — Action of dilute formaldehyde solution on proteins and protein derivatives. *Austral. J. Expt. Biol. Med. Sci.*, 7, 117, 1930.
33. NAMIAS. — Insolubilizing action of formalin on gelatin and its increase in the presence of fixed alkali. *Prog. bot.*, 37, 188, 1930.
34. LUTZ. — Formalin eczema among bookbinders. *Zentr. Gewerbehyg. Unfallhütung*, 17, 266, 288, 1930 (*Chemical Abstracts*, 1931, 4074).

## DEUXIÈME PARTIE

### CHAPITRE PREMIER

#### A) Action sur les globules rouges.

*Rappel* : 487.

35. F. BLUM. — Formaldehyd als hartungsmittel. *Z. f. Wissenschaft. Mikroi.*, X, 1893, 314.
36. BENARIO. — Noch einmal die leucocytschatten. *Klein's Deut. medic. Woch.*, 1894, 572.
37. ENGEL. — Leitfaden zur Klinischen untersuchung des Blutes, Berlin 1898.
38. MARCANO. — Archives de Médecine expérimentale, 1899, 434.
39. GUYOT (Bologne). — De l'agglutinabilité des globules rouges du sang et du stroma fixés par la formaline. *C. f. B.*, I, 0, 19 nov. 1908, 330 (*B. I. P.*, 1909, 105).
40. STEWART. — Journ. of Physiol. Vol. 26, 494. The Journ. of Pharmacol. and exp. Therap., 1909, n° 1, 51.
41. ARMAND DELILLE et LAUNOY. — Stabilisation des globules rouges par les solutions très diluées de formol. *C. R. S. B.*, LXIX, juil. 1910, 40.
42. ARMAND DELILLE et LAUNOY. — Etude de la stabilisation des globules rouges des mammifères (mouton en particulier) par les solutions très diluées de formol. *A. I. P.*, 1911, 222.
43. BERNSTEIN et KALISKI. — De l'emploi des globules formalinisés de mouton dans la réaction de fixation du complément. *Z. f. Immuni.*, I, 0, XIII, 1912, 490-495 (*B. I. P.*, 1913, 122).
44. EISENBERG. — Ueber die formaldehydhämolyse. *Biochem-Zeits.*, XLV, 30 sept. 1912, 302, 327 (*B. I. P.*, 1913, 122).
45. RUBINO. — Réaction sérologique dans la lèpre. *S. Argentine Biol.*, 7 oct. 1926 in *C. R. S. B.*, XCVI, 1927, 225.

B) Action sur le sérum. Formolgélification

Rappel : 90.

46. GATÉ et PAPACOSTAS. — Une nouvelle réaction des sérums syphilitiques, formol-gélification. *S. B. de Lille*, 3 nov. 1920 in *C. R. S. B.*, LXXXIII, 1432.
47. PAUZAT. — Note sur la réaction de précipitation du benjoin colloïdal dans le liquide céphalo-rachidien (Guillain, Guy Laroche et Lechelle) et sur la formol-gélification des sérums syphilitiques (Gate et Papacostas). *S. B. Bordeaux*, 1<sup>er</sup> mars 1921 in *C. R. S. B.*, LXXXIV, 503.
48. PAPACOSTAS et GATÉ. — Remarques concernant l'action du formol sur les sérums normaux et pathologiques. *S. B. de Lyon*, 7 nov. 1921 in *C. R. S. B.*, LXXXV, 1921, 869.
49. GATÉ et PAPACOSTAS. — Action du formol sur les solutions colloïdales autres que les sérums humains. Expériences basées sur la précipitation des albumines des sérums syphilitiques par le formol. *C. R. S. B.*, 28 nov. 1921, 1029.
50. ECKER. — Comparaison of formol and Wassermann réaction in diagnosis of syphilis. *J. I. D.*, oct. 1921, 359 (*B. I. P.*, 1922, 671).
51. E. NICOLAS. — Sur la gélification des sérums par l'aldéhyde formique. *C. R. S. B.*, 7 janv. 1922, 11.
52. NICOLAS et PANISSET. — Action du formol sur les propriétés du sérum hémolytique. *C. R. S. B.*, 14 janv. 1922.
53. NICOLAU DE BETTENCOURT. — Formolgélification des sérums syphilitiques. *Réunion biol. de Lisbonne*, 4 mars 1922 in *C. R. S. B.*, LXXXVI, 620.
54. GONZALEZ et ARMANGUE. — Sur le mécanisme de la réaction de Gaté-Papacostas. *C. R. S. B.*, Barcelone, 13 mars 1922.
55. NAPIER et MILLS. — A new serum test for Kala-azar, avr. 1922, 830. *Indian Journ. of Med. Res.* (*B. I. P.*, 1922, 670).

- = Note on the formalin test as applied to the diagnosis of kala-azar. *Ibid.*, 847 (*B. I. P.*, 1922, 670).
56. BESSEMANS et Van BOECKEL. — Une modification expérimentale du pouvoir formol-gélifiant des sérums. *S. Belge B.*, 29 avril 1922 in *C. R. S. B.*, LXXXVI, 1922, 958.
57. ARMANGUÉ et GONZALEZ. — Studies on the formol and Wassermann réaction. *J. I. D.*, 5 mai 1922, 443 (*B. I. P.*, 1922, 672).
58. LÉGER et HUCHARD. — Sérum de syphilitique et formol-gélification. *C. R. S. B.*, 13 mai 1922, 999.
59. BESSEMANS et LEYNEN. — La formol-gélification chez quelques sérums d'animaux. *C. R. S. B. belge*, 27 mai 1922 (*B. I. P.*, 1922, 668).
60. BESSEMANS. — I. Concordance relative et défectueuse de la réaction de Gaté-Papacostas avec la réaction de Wassermann; sa non-spécificité vis-à-vis des sérums syphilitiques. — II. Influence de la concentration des sérums sur leur formol-gélification et sur leur pouvoir formol-gélifiant. Influence de la température sur leur formol-gélification. — III. Influence de la dilution sur le pouvoir formol-gélifiant des sérums. *S. belge B.*, 27 mai et 24 juin 1922 in *C. R. S. B.*, LXXXVII, 101, 398, 401.
61. COMBIESCO. — Sur la gélification des sérums par l'aldéhyde formique. Recherches sur la gélification du sérum par l'aldéhyde formique chez des animaux en état d'anaphylaxie. *C. R. S. B.*, 17 juin et 8 juil. 1922, 155 et 416.
62. GATÉ et PAPACOSTAS. — La formol-gélification du sérum dans diverses maladies. *S. B.*, Lyon, 3 juil. 1922 in *C. R. S. B.*, LXXXVII, 543.
63. E. NICOLAS. — La gélification des plasmas par l'aldéhyde formique. L'action de l'A. F. sur les solutions de fibrinogène. *C. R. S. B.*, LXXXVII, 22 juil. 1922, 669 et 671.
64. PANISSET et VERGE. — La formol-gélification des sérums de bovidés tuberculeux. *C. R. S. B.*, LXXXVII, 22 juil. 1922, 667.

65. GATÉ et PAPACOSTAS. — Précipitation par le formol et formolgélification. *C. R. S. B.*, Lyon, 7 nov. 1922.
66. PLANTUREUX. — La formolgélification dans le diagnostic des trypanosomiasés du dromadaire. *C. R. S. B.*, 12 mai 1923.
67. HORNBY. — A note on the value of the serum formalin reaction in the diagnosis of trypanosomiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. an Hyg.*, 18 oct. 1923, 269 (*B. I. P.*, 1924, 487).
68. GATÉ et PAPACOSTAS. — La formolgélification dans la fièvre typhoïde. *S. B.*, Lyon, 17 déc. 1923 in *C. R. S. B. LXXXIX*, 1305.
69. COURMONT, GATÉ et PAPACOSTAS. — La formolgélification dans la Tuberculose. *S. B.*, Lyon, 17 déc. 1923 in *C. R. S. B.*, LXXXIX, 1303.
70. SPACKMAN. — The sérum-aldehyde test applied to trypanosomiasis : observations on camels. *British Med. Journ.*, 3287, 29 déc. 1923, 1257 (*B. I. P.*, 1924, 487).
71. KNOWLES. — The formolgélification test as applied to camels affected with « trypanosomasoudaneuse ». *J. C. P. T.*, mars 1924, 37 (*B. I. P.*, 1924, 487).
72. PLANTUREUX. — La formolgélification, son utilisation dans le diagnostic en médecine vétérinaire. *R. Vet. Milit.*, 1924, 219.
73. VELU. — La formolgélification en médecine vétérinaire (Historique de la question). *R. V. Milit.*, 1924, 225.
74. BRUNYNOGHE. — Sérum formolé. *C. R. S. belge*, 28 juin 1924.
75. VAN SACEGHEM. — La formolgélification et le diagnostic des trypanosomiasés chez les bovidés. *C. R. S. B.*, 10 janv. 1925.
76. KENGRAGSAT. — Recherches expérimentales sur les variations de la bactériémie charbonneuse et sur l'immunisation contre le charbon. *Thèse doct. vét.*, Paris, 1926.
77. LEDENTU et VAUCEL. — Sur la valeur comparée de la réaction de Gaté et de l'auto-agglutination des hématies comme signes de présomption de la maladie du sommeil. *Bul. Soc. Path. exotique*, juil. 1927, 737-741.

78. DUNSCOMBE. — The serum formalin reaction in some cases of Leprosy. *Trans. R. Soc. of Trop. Med. a Hyg.*, XX, 1927, 512 (*B. I. P.*, 1927, 496).
79. GATÉ. — Formolgélification du sérum chez les chevaux normaux. *C. R. S. B.*, 24 avr. 1928.
80. M<sup>lle</sup> CORDIER. — Formolgélification. *C. R. S. B.*, 24 avr. 1928.
81. GATÉ et BILLA. — La formolgélification du sérum chez les animaux. *S. B.*, Lyon, 9 juil. 1928 in *C. R. S. B.*, XCIX, 811.
82. LÉPINE. — La formolgélification dans la syphilis expérimentale du lapin. *C. R. S. B.*, 21 juil. 1928, 612.
83. CERNAIANU. — Sur la réaction de formolgélification dans la dourine du cheval. *C. R. S. B.*, 13 oct. 1928.
84. DONATIEN et LESTOQUARD. — La leishmaniose viscérale du chien. *R. V.*, mars 1929.
85. BERNARD. — Essais sur la formolgélification en général. *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse, 1929.
86. HAYES. — L'application de la formolgélification au diagnostic de la Peste du porc. *C. f. B.*, 20 janv. 1931- (*R. M. V.*, 1931, 547).
87. CHAILLOT et SAUNIÉ. — Observation d'un cas de leishmaniose canine cutanée rappelant le bouton d'Orient. *Bull. Soc. path. exotique*, juil. 1931, 335.
88. GORET. — Du rôle des humeurs dans l'immunité. Cultures des microbes pathogènes sur les sérums normaux et immunisants. *Thèse doct. Vét.*, Paris, 1931.
89. VELU, EYRAUD et PETITDIDIER. — Recherches sur la leishmaniose canine dans la région de Casablanca et sur la valeur de la formolgélification comme méthode de diagnostic. *Bull. Soc. Path. exot.*, mars 1932, 227.

## CHAPITRE II

### Action du Formol sur les anticorps.

*Rappel* : 105.

90. EISLER et LOWENSTEIN. — Action de l'aldéhyde formique sur le sérum sanguin. *C. f. B., I. O.*, 1912, 261 (*B. I. P.*, 1913, 621).
91. NICOLAS et PANISSET. — Action du formol sur les propriétés du sérum hémolytique. *C. R. S. B.*, 14 janv. 1922, 66.
92. FORSSMANN. — Influence du formol sur la substance de Bordet-Wassermann et sur les anticorps. *S. B. de Suède*, 26 juin 1924 in *C. R. S. B.*, XCI, 471.
93. COSTA et BOYER. — Sérums de convalescents formolés. *S. B.*, Marseille in *C. R. S. B.*, XCIII, 355.
94. BAIVY. — Action du formol sur les anticorps. *S. belge Biol.*, 26 juin 1926 in *C. R. S. B.*, XCV, 737.
95. OLITZKI. — Ueber die Formalinresistenz der agglutinine. *C. f. B.*, CVI, 1928, 267 (*B. I. P.*, 1929, 422).
96. OLITZKI. — Die praktische verwertbarkeit der Formalinresistenzreaction für die Fleckfieberdiagnose. *C. f. B.*, I., CXII, 1929, 74 (*B. I. P.*, 1930, 538).
97. KARSTEN. — Sur le diagnostic de l'avortement contagieux par la présence des agglutinines et des ambocepteurs déviant le complément dans le sérum du lait de vache. *D. t. W.*, n° 36, 5 sept. 1931 (*B. I. P.*, 1932, 106).

## CHAPITRE III

### A) Action sur les diastases.

*Rappel* : 3, 20, 449.

98. LOWENSTEIN. — L'action de la formaldéhyde sur le lait et le lab-ferment. *Z. f. H.*, 30 sept. 1904, 239 (*R. G. M. V.*, 1908, XI, 602).

99. PRICE. — L'effet de quelques agents de conservation des substances alimentaires sur l'action des diastases digestives. *C. f. B.*, II, XIV, 24 févr. 1905 (*B. I. P.*, 1905, 400).
100. SELIGMANN. — Sur l'influence de quelques aldéhydes, en particulier l'aldéhyde formique, sur les ferments oxydants du lait et de la gomme arabique. *Z. f. H.*, 97, 4 avr. 1905 (*B. I. P.*, 1905, 484).
101. BOURQUELOT et DANJOU. — Influence de quelques antiseptiques sur l'activité de l'émulsine. *C. R. S. B.*, LXI, 17 nov. 1906, 442.
102. KOPACZEWSKI. — Influence de quelques antiseptiques sur l'action de la maltase. *Biochem. Zeits.*, XLIV, 20 sept. 1912, 349 (*B. I. P.*, 1913, 76).
103. WEDEMANN. — Sur la réaction de Schardinger au bleu de méthylène et formaldéhyde et sur quelques autres réactions de ferments dans le lait de chèvre. *Ibid.*, LX, 13 mars 1914, 330-343 (*B. I. P.*, 1914, 615).
104. SHERMAN et Marg. WAYMAN. — Effect of certain antiseptics upon the activity of Amylases. *Jl. Am. Chem. Soc.* XLIII, 1921, 2454 (*B. I. P.*, 1922, 345).

#### B) Action sur les Toxines-Anatoxines.

105. REHNS. — Action des vapeurs de formol sur divers anticorps et antigènes à l'état sec. *C. R. S. B.* LVI, 1904, 64.
106. ANDERSON. — The antiseptic and germicidal properties of solutions of formaldéhyde and their action upon toxines. *Hygiene Lab. Bull.*, n° 39, *P. H. M. H. S. of U. S.*, juil. 1907, 46 (*B. I. P.*, 1907, 1068).
107. LOWENSTEIN. — Ueber aktine Schutzimpfung bei Tetanus durch toxoïde. *F. H.*, 1909, 62, 691.
108. V. EISLER et LOWENSTEIN. — Ueber formalinwirkung an tetanus toxin und andere Bacterientoxine. *C. f. B.*, 1911, n° 61, 271.
109. V. EISLER et LOWENSTEIN. — Immunisierung mit tetanus-toxin antitoxingemischen. *C. f. B.*, 1914-1915, n° 75, 348-364.

110. EISLER. — Ueber Immunisierung mit durch formaldehyde verändertein tetanus toxin. *Wien. Klin. W.*, 11 nov. 1915, 1223 (*B. I. P.*, 1916, 282).
111. LOWENSTEIN. — Beitrag zur Frage der aktiven Schutzimpfung beim Meerschweinchen mittelst ungiftigen tetanustoxins. *Ibid.*, 27 avril 1916, 514 (*B. I. P.*, 1916, 544).
112. V. EISLER et SILBERSTEIN. — Sur la production du sérum antitétanique. *Z. f. H.*, LXXXIX, 1919, 29 (*B. I. P.*, 1921, 72).
113. LOWENSTEIN. — De l'immunisation au moyen de toxines atoxiques. *Deut. Mediz. W.*, 21 juil. 1921, 833 (*B. I. P.*, 1922, 113).
114. RAMON. — Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtérique, pouvoir flocculant et propriétés immunisantes. *C. R. A. S.*, CLXXVII, 1923, 1338.
115. RAMON. — Pouvoir flocculant et pouvoir toxique de la toxine diphtérique. *C. R. S. B.*, 2 juin 1923, 2.
116. GLENNY et HOPKINS. — Diphtheria toxoïde as an immunising agent. *B. J. E. P.*, oct. 1923, 283 (*B. I. P.*, 1924, 338).
117. RAMON. — Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtérique, pouvoir flocculant et propriétés immunisantes. *A. I. P.*, déc. 1923, 1001, janv. 1924, 1.
118. WEINBERG et GOY. — De l'anatoxine botulinique. *C. R. S. B.*, XCI, 1924, 148.
119. WEINBERG et GOY. — Recherches sur la toxine botulinique. *C. R. S. B.*, 2 févr. 1924.
120. WEINBERG et PRÉVOT. — De l'emploi des anatoxines pour la préparation des sérums antigangréneux. *C. R. A. S.*, CLXXVIII, 1924, 227.
121. RAMON. — Sur les propriétés de l'anatoxine diphtérique. *C. R. A. S.*, CLXXIX, 1924, 422.
122. RAMON. — Sur l'apparition des anticorps. *C. R. A. S.*, CLXXIX, 1924, 485.
123. DESCOMBEY. — L'anatoxine tétanique. *C. R. S. B.*, 28 juin 1924, 239.
124. RAMON. — Sur la production de l'antitoxine diphtérique. *C. R. S. B.*, 24 juil. 1924.

125. WEINBERG et GOY. — Etudes comparatives des toxines botuliniques formolées et iodées. *C. R. S. B.*, XCI, 1924, 1140.
126. RAMON. — Des anatoxines. *C. R. A. S.*, CLXXVIII, 1924, 1436.
127. PICO. — Immunisation antidiphtérique au moyen de l'anatoxine (toxoides) et des vaccins bactériens. *S. Argentine B.*, 4 déc. 1924 in *C. R. S. B.*, XCII, 1925, 899.
128. RAMON. — Sur l'anatoxine diphtérique et sur les anatoxines en général. *A. I. P.*, janv. 1925, 1.
129. LESBRE et VERDEAU. — L'anatoxine dysentérique. *C. R. S. B.*, 24 janv. 1925.
130. BERTHELOT et RAMON. — Sur les agents de transformation des toxines en anatoxines. *C. R. A. S.*, 26 janv. 1925.
131. DUMAS, RAMON et SAÏD-BILLAL. — Les propriétés immunisantes de l'anatoxine dysentérique. *C. R. A. S.*, CLXXXI, 1925, 198.
132. ZOELLER. — Sur la possibilité de préparer une anatoxine staphylococcique. *C. R. S. B.*, XCII, 1925, 244.
133. DESCOMBEY. — Vaccination du cobaye par injection intra-cérébrale d'anatoxine tétanique. *C. R. S. B.*, 27 fév. 1925.
134. WEINBERG et GOY. — Emploi de l'anatoxine dans la préparation du sérum anti-botulinique. *C. R. S. B.*, 28 fév. 1925, 564.
135. LECLAINCHE et VALLÉE. — Vaccination contre le charbon symptomatique. *C. R. S. B.*, 9 mai 1925, 1273.
136. LECLAINCHE et VALLÉE. — Sur la vaccination contre le charbon symptomatique. *C. R. S. B.*, 15 mai 1925.
137. WEINBERG et PRÉVOT. — Nouvelles recherches sur les anatoxines gangréneuses; leur emploi à la vaccination du cobaye et la préparation des sérums spécifiques. *C. R. S. B.*, 30 mai 1925.
138. RAMON. — Sur l'anatoxine diphtérique; à propos d'une note de P. Nelis, sur la vaccination antidiphtérique. *C. R. S. B.*, XCII, 1925, 1432.

139. BASSET. — Atténuation de B. Chauvœi, anatoxine symptomatique. *S. B. Lyon* in *C. R. S. B.*, 15 juin 1925, 172.
140. LECLAINCHE et VALLÉE. — L'immunisation contre le charbon symptomatique. *R. G. M. V.*, 15 juin 1925, 293.
141. DESCOMBEY. — Vaccination du cheval par l'anatoxine tétanique. *A. I. P.*, juin 1925, 485.
142. BASSET. — Atténuation de B. Chauvœi, anatoxine symptomatique. *C. R. S. B.*, 26 juin 1925.
143. WEINBERG et GOY. — Vaccination antibotulinique (per os). *C. R. S. B.*, 11 juil. 1925.
144. DROUIN. — Les anatoxines. *R. G. M. V.*, 15 juil. 1925, 357.
145. RAMON et DESCOMBEY. — Sur l'immunisation antitétanique et sur la production de l'antitoxine tétanique. *C. R. S. B.*, 24 juil. 1925 et 23 oct. 1925.
146. BROcq-ROUSSEU et URBAIN. — La vaccination contre la toxine du B. de Preisz-Nocard. *C. R. S. B.*, 24 juil. 1925, 486.
147. LESBRE. — Immunisation expérimentale par anatoxines contre le B. de Shiga. *C. R. S. B.*, MCIII, 1925, 612.  
— Bactériophage et anatoxine dans la vaccination antidysentérique par voie buccale. *Ibid.*, 614.
148. ZINGHER. — Immunity results with diphteria toxoid (modified toxin, anatoxin) and 1/40 L + mixture of toxin antitoxin. *Proced. of S. for exper. biol. a medic.*, XXII, 1925, 462 (*B. I. P.*, 1925, 1086).
149. WEINBERG et GINSBOURG. — Données récentes sur les microbes anaérobies et leur rôle en pathologie. F. préparation des antigènes. *B. I. P.*, 1925, 743.
150. WEINBERG et GINSBOURG. — Données récentes sur les microbes anaérobies et leur rôle en pathologie. G. sérums et vaccins. *B. I. P.*, 1925, 746.
151. ARLOING et LANGEROY. — Essai d'atténuation par la formolisation du pouvoir anaphylactisant d'une peptone de caséine. *C. R. S. B.*, 16 nov. 1925.
152. PICO et MIRAVENT. — Action de quelques substances sur l'intoxication et l'infection diphtérique expérimentale.

- S. Argentine B.*, 5 déc. 1925 in *C. R. S. B.*, XCIV, 1926, 484.
153. BASSET. — Immunisation des bovidés par la toxine symptomatique. *B. S. C. M. V.*, 30 déc. 1925, 393.
154. NELIS. — Nouvelles recherches sur la vaccination antidiphthérique. *S. Belge B.*, 9 janv. 1926 in *C. R. S. B.*, XCIV, 1926, 142.
155. RAMON et ZOELLER. — De la valeur antigène de l'anatoxine tétanique chez l'homme. *C. R. A. S.*, 18 janv. 1926.
156. DESCOMBEY. — Sur la vaccination antitétanique du cheval; durée de l'immunité. *C. R. S. B.*, 30 janv. 1926.
157. SDRADOWSKI et BRENN. — Immunisation antidiphthérique au moyen d'anatoxine. *C. f. B.*, I, XCVII, 125, 1926 (*B. I. P.*, 1926, 810).
158. DESCOMBEY. — Immunisation antitétanique du cheval; effets des injections d'anatoxine sur des sujets antérieurement vaccinés. *C. R. S. B.*, 6 fév. 1926.
159. LECLAINCHE et VALLÉE. — A l'occasion du charbon symptomatique. *B. S. C. M. V.*, 28 fév. 1926, 115.
160. DUMAS, RAMON et SAÏD BILLAL. — Anatoxine dysentérique. *A. I. P.*, fév. 1926, 134.
161. LESBRE. — Immunisation cutanée antistaphylococcique du lapin par pansement à la toxine neutralisée par la chaleur et le formol. *C. R. S. B.*, XCIV, 1926, 1222.
162. WITSON et LANGSTAFF. — The preparation and some properties of purified diphtheria toxin. *Biochemical Journal*, XX, 1926, 763.
163. WEINBERG et GINSBOURG. — Données récentes sur les microbes anaérobies et leur rôle en pathologie. Chap. III, I : Anatoxine. *B. I. P.*, 1926, 879.
164. WEINBERG et GINSBOURG. — Données récentes sur les microbes anaérobies et leur rôle en pathologie. Chap. III, 2, B. Botulinus : Immunisation des animaux et préparation du sérum antibotulinique. *B. I. P.*, 1926, 981.
165. CORDIER. — Sur les anatoxines du choléra aviaire. *C. R. S. B.*, 12 juil. 1926, 847.

- 165 bis. CORDIER. — Essais d'immunisation contre le charbon symptomatique. *S. B. Lyon* in *C. R. S. B.*, XCV, 1926, 848.
166. RAMON et DESCOMBEY. — Sur l'appréciation de la valeur antigène de la toxine et de l'anatoxine tétaniques par la méthode de floculation. *C. R. S. B.*, 16 juil. 1926.
167. GLOUZEMAN, SOLOVIEFF, GLADSTERN. — De la toxine formolée ou anatoxine; son pouvoir vaccinant dans la diphtérie. *La médecine prophylactique*, 7, 8 juil.-août 1926, 30 (*B. I. P.*, 1926, 1056).
168. NATTAN-LARRIER, RAMON et GRASSET. — De l'immunité antitétanique chez le nouveau-né. *C. R. A. S.*, 23 août 1926.
169. MARTIN, LOISEAU et LAFFAILLE. — Sur l'immunisation par l'anatoxine diphtérique dans les milieux scolaires et dans les préventoriums ou sanatoriums contaminés. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, 3<sup>e</sup> série, 42<sup>e</sup> année, 1926, 745.
170. RAMON et GRASSET. — Sur l'immunité antitoxique active par voie buccale chez l'animal d'expérience. *C. R. S. B.*, 10 déc. 1926.
171. GRASSET. — Sur l'immunité antitoxique passive par voie buccale chez l'animal d'expérience. *C. R. S. B.*, 10 déc. 1926.
172. RAMON et ZOELLER. — Essais d'immunisation antitoxique active et passive par voie buccale chez l'homme. *C. R. S. B.*, 10 déc. 1926.
173. BILLARD. — Phylaxie non spécifique et immunité spécifique. *C. R. S. B.*, 26 fév. 1927, 503.
174. WEINBERG et GINSBOURG. — Le bacille tétanique : Toxine. *B. I. P.*, 1927, 52.
175. WEINBERG et GINSBOURG. — Anatoxine tétanique. *B. I. P.*, 1927, 57.
176. WEINBERG et GINSBOURG. — Immunisation acquise. *B. I. P.*, 1927, 97-101.
177. WEINBERG et GINSBOURG. — Préparation [du sérum antitoxique. *B. I. P.*, 1927, 103-104.

178. WEINBERG et GINSBOURG. — Titrage du sérum antitoxique. *B. I. P.*, 1927, 106.
179. SEDAILLAN et M<sup>lle</sup> GAUMONT. — Sur l'isolement de la fraction active de la toxine diphtérique par abaissement du pH. *S. B. Lyon*, 23 mai 1927 in *C. R. S. B.*, XCVII, 1927, 93.
180. RAMON et DESCOMBEY. — L'anatoxine et la prophylaxie du tétanos chez le cheval et les animaux domestiques. *B. A. V.*, 1927, 191 et *A. I. P.*, 1927, 834.
181. DESCOMBEY. — L'immunisation active contre le tétanos par l'anatoxine tétanique. *Thèse*, Paris 1927.
182. SDRADOWSKI et CHALAPINA. — Ueber die aktive Immunisierung gegen Diphterie mittels anatoxin, II. *C. f. B.*, I-CII, 1927, 350 (*B. I. P.*, 1928, 314).
183. SDRADOWSKI et BRENN. — Anaricin und seine vakzinierenden Eigenschaften. *C. f. B.*, I-CII, 1927, 412 (*B. I. P.*, 1928, 1114).
184. PFEIFFER et ZUBINSKI. — Ueber die Wirkung des formalin auf Endotoxin (anatoxinbildung?). *C. f. B.*, I-CII, 1927, 459 (*B. I. P.*, 1928, 111).
185. GLOUZEMANN, SOLOVIEFF et GLADSTERN. — Formalinisiertes Toxin (anatoxin) als Immunisierungsmittel gegen Diphterie, III, *Z. f. H.*, CVII, 1927, 130 (*B. I. P.* 1928, 649).
186. SPARROW et COLAREK. — Immunisation contre la scarlatine à l'aide de l'anatoxine scarlatineuse. *S. polonaise B.* in *C. R. S. B.*, XCVII, 1927, 957 (*B. I. P.*, 1928, 38).
187. LECLAINCHE et VALLÉE. — Sur la vaccination contre le charbon symptomatique. *C. R. A. S.*, 16 janv. 1928, 117.
188. LECLAINCHE et VALLÉE. — Sur la vaccination contre le charbon symptomatique. *R. G. M. V.*, 15 févr. 1928, 66.
189. VERGE. — La vaccination antitétanique (immunisation active contre le tétanos chez nos animaux domestiques). *R. G. M. V.*, 15 fév. 1928, 72.
190. LOPEZ et VIDAL. — Valeur immunisante de l'anatoxine du

- « *Bacillus Chauvœi* ». *S. B. Barcelone* in *C. R. S. B.*, 1928, 1274, 16 févr. 1928.
191. LOPEZ et ABELLA. — Valeur immunisante de l'anatoxine du « *Bacillus Chauvœi* ». *C. R. S. B.*, 16 fév. 1928, 1274.
192. SMITH. — The modification of scarlatinal toxin by formaldehyde. *B. J. E. P.*, avr. 1928, 49 (*B. I. P.*, 1928, 648).
193. HOLLANDE et M<sup>lle</sup> PENN. — Le trioxyméthylène sulfité et la préparation de l'anatoxine diphtérique. *C. R. S. B.*, 1928, 1196.
194. SALSBERY et JACOBI. — Preliminary report of more than a year's work with botulinus anatoxin. *J. A. V. M. A.* août 1928 (*B. I. P.*, 1928, 1108).
195. LOWENSTEIN. — Toxine und toxoïde. Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden Abt. XIII. Meth. d. Immunitoestsforsch. u. d. experiment. therap. Partie 2-VII, 1 fasc., 269, 1928 (*B. I. P.*, 1929, 312).
196. RAMON. — L'anatoxine diphtérique, ses propriétés, ses applications. *A. I. P.*, 1928, 959.
197. WEINBERG et BAROTTE. — I, Propriétés des sérums anti-gangréneux préparés par injections de microbes formolés seuls.
198. WEINBERG et BAROTTE. — II. L'emploi des toxines formolées dans la préparation des sérums antigangréneux.
199. WEINBERG et BAROTTE. — III. Renforcement réciproque des facteurs antigéniques, toxiques et microbiens, dans la préparation des sérums antigangréneux.
200. WEINBERG et BAROTTE. — IV. Toxines du « *B. perfringens* » et sérums anti « *perfringens* ». *C. R. S. B.*, 1929, 19, 21, 94, 733.  
Préparation des sérums antigangréneux monovalents avec des toxines formolées, *A. I. P.*, avr. 1929.
201. WEINBERG. — *Bacillus perfringens*; travaux récents, *B. I. P.*, 1929, 577.
202. GRAHAM, TUNNICLIFF, Mc CULLOCK et THORP. — The antigenic value of formalized botulinum toxins. *J. A. V. M. A.*, juil. 1929 (*R. M. V.*, 1930, 139).

203. SALSBERY et JACOB. — Anatoxine botulinique . *J. A. V. M. A.*, août 1929 (*R. M. V.*, 1929, 286).
204. PERGOLA. — Sur la toxicité pour les animaux de laboratoire du thon et des sardines à l'huile; action du formol sur le principe actif. *Bolletino italiano della societa internazionale di microbiologia*, sept. 1929 (*R. G. M. V.*, 1930, 289).
205. VELLUZ. — Recherches sur le phénomène de neutralisation des toxines, sur le mécanisme de l'activation des toxines par les aldéhydes. *C. R. S. B.*, 30 nov. et 7 déc. 1929, 745, 819.
206. DEBRE et RAMON. — Essais d'immunisation de l'homme au moyen d'une anatoxine du streptocoque scarlatineux. *C. R. S. B.*, CI, 1929, 1035.
207. SZELYES. — La possibilité d'une immunisation active contre le tétanos dans la pratique. *Allatorvosi Lapok*, 1930, n° 19, 263 (*R. G. M. V.*, 1931, 161).
208. BASSET et PAILLE. — Préparation de la toxine destinée à la vaccination contre le charbon symptomatique, toxine pure et toxine formolée. *C. R. S. B.*, CIII, 1930, 250.
209. NUREDDIN. — Essais sur la préparation d'une toxine et d'une anatoxine à la fois diphtérique et streptoscarlatineuse. *C. R. S. B.*, CIII, 1930, 1200.
210. ZÖLLER. — La méthode des cultures cumulatives et la vaccination anti-diphtérique-scarlatine. *C. R. S. B.*, CIV, 274, 1930.
211. RINJARD. — Charbon symptomatique, vaccination. *R. XI<sup>e</sup> C. I. M. V. L.*, 1930 (*R. M. V.*, 1931, 161).
212. REILLY, RIVALIER et STEFANESCO. — L'action d'un immunosérum anti-endotoxique sur la septicémie expérimentale déterminée par le bacille paratyphique B. *C. R. S. B.*, CV, 1930, 371.
213. FEIERABEND. — L'immunisation active chez le cobaye, le cheval et l'homme au moyen de l'anatoxine tétanique. *Travaux de l'Institut d'Hygiène publique de l'Etat tchécoslovaque*, oct. 1930.
214. FUGATI. — Improvement of the prophylactic immunisa-

- tion against Scarlet fever by means of anatoxin after Ramon's method. *Jl. of Immunology*, nov. 1930, 451 (*B. I. P.*, 1931, 943).
215. HAUSEN. Absorption de la toxine dysentérique au moyen de l'hydrate d'aluminium. *S. danoise B.*, 31 déc. 1930 in *C. R. S. B.*, CVI, 1931, 316.
216. RAMON et LEMÉTAYER. — Sur l'aptitude à la production de l'antitoxine tétanique de chevaux antérieurement vaccinés contre le tétanos. *C. R. S. B.*, 16 janv. 1931.
217. RAMON et LEMÉTAYER. — Essais sur l'immunité antitoxique active et sur la production de l'antitoxine tétanique chez le cheval. *B. A. V.*, 1931, 84.
218. BUNNEY. — The action of formaldehyde on diphtheria toxin. *Jour. of Immu.*, XX, janv. 1931, 47 (*B. I. P.*, 1931, 927).
219. WELIKANOW. — Experimentelle Vakzination gegen den Botulismus. *Z. f. Immunitätsf.*, 13 mars 1931, 186 (*B. I. P.*, 1931, 942).
220. KJÆGAARD. — Dissociation du complexe toxine-antitoxine tétanique au moyen de l'anatoxine tétanique. *S. danoise B.*, 13 mars 1931 in *C. R. S. B.*, CVII, 1931, 333.
221. STEFANOPOULO. — Sur les propriétés antigènes des ichthyotoxines formolées. *C. R. S. B.*, 21 mars 1931, 917.
222. ARTHUS. — Immunisation par de minuscules quantités d'anacobra. *C. R. S. B.*, 18 avril 1931, 1123.
223. HAMEDY. — De l'aptitude des animaux à la production des antitoxines diphtérique et tétanique. *Thèse Doct. Vét.*, Paris, Vigot, 1931.
224. INOUE. — Etude sur les phénomènes de précipitation entre la toxine et l'antitoxine tétanique. *Arbeit. a. d. Medizin. Universität*, Okoyama, 11 avril 1931, 369 (*B. I. P.*, 1932, 245).
225. VAUCEL et BOISSEAU. — La dysenterie bacillaire à Brazzaville pendant l'année 1930. *Bul. Soc. Path. Exo.*, 1931, 267.
226. GRAHAM et THORP. — Antigenic value of botulinum toxoids kept one year at ice box temperature. *Journ. of Immunology*, XX, avr. 1931, 305 (*B. I. P.*, 1931, 942).

227. MESPOULET. — Prophylaxie spécifique du tétanos dans l'Armée. *R. Vet. Milit.*, 1931, 466.
228. ISABOLINSKI et KARPATSCHEWSKAJA. — L'anatoxine dysentérique. *Z. f. I.*, 20 juil. 1931, 213 (*B. I. P.*, 1932, 240).
229. ROTTGARDT. — Toxine du bacille de Preisz-Nocard. *C. f. B.*, I, CXIX, 1931, 323 (*B. I. P.*, 1932, 242).
230. SCHMIDT. — I. Influence de quelques hydrures de carbone et de leurs dérivés halogènes sur la toxine diphtérique. — II. Influence de quelques alcools, éthers et éthers-sels. — III. Influence de divers aldéhydes. — IV. Influence de quelques acides organiques aliphatiques. — V. Influence de quelques amines et amides aliphatiques. — VI. Influence de quelques dérivés du benzène. *S. danoise B.*, 18 et 23 juin et 15 août 1931 in *C. R. S. B.*, CVIII, 1931, 146, 149, 151, 154, 536 et 537.
231. RAMON. — Sur le mode d'action et sur la constitution de la toxine diphtérique. *C. R. S. B.*, CVIII, 1931, 613.
232. MIESSNER, MEYN et SCHOOP. — Le « Bradsot » des moutons. *C. f. B.*, I, CXX, 1931, 258 (*B. I. P.*, 1932, 444).
233. RAMON. — La méthode d'immunisation active par l'anatoxine diphtérique. Étude critique et comparative. *B. I. P.*, 31 janv. 1932, 1.
234. PARISH et CLARK. — Staphylococcal toxin and antitoxin. *Journ. of Patho. a Bact.*, mars 1932, 251 (*B. I. P.*, 1932, 747).

C) et D) **Action sur les microbes**  
**et sur les ultravirus : anavaccins, ultravirus formoles.**

*Rappel* : 3, 31; 105, 135, 136, 137, 140, 165, 165 bis, 167, 187, 188, 195, 201, 211; 413, 416, 419, 425, 441, 442, 449, 451, 457, 458, 460, 461, 464, 472, 476, 477, 479, 485.

235. RUEDIGER. — Technique perfectionnée pour la réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde par usage de

- cultures tuées par la formaline. *J. I. D.*, 19 mars 1904, 236 (*B. I. P.*, 1904, 372).
236. RONCHÈSE. — Sur le séro-diagnostic de la Méliococcie avec des cultures tuées par le formol. *C. R. S. B.*, 1<sup>er</sup> févr. 1913, 210.
237. SIERAKOWSKI. — Influence du mode de préparation du vaccin anticholérique et antityphique sur la production d'agglutinines. *C. f. B.*, I, LXXXIV, 161, 1920 (*B. I. P.*, 1920, 458).
238. DUDGEON et URQUART. — The paratyphoid « C » bacillus as a cause of paratyphoid fever. *Lancet*, CXCIX, 15, 3 juil. 1920 (*B. I. P.*, 1920, 811).
239. PUNTONI. — Saggio di vaccinazione anticimurrosa preventivo eseguita per mezzo del virus specifica. *La Nuova Vet.*, juil. 1923-avr. 1924.
240. PUNTONI. — *Clinica Veter.*, 1924, n° 8.
241. SANSONNETTI. — Vaccinazione anticimurrosa. *Gior. di med. vet.*, 1924.
242. LEBAILLY. — Vaccination préventive et spécifique des chiens contre la maladie du jeune âge. *R. G. M. V.*, 15 septembre 1924, 497; *C. R. A. S.*, CLXXXV, 1<sup>er</sup> août 1927, 370.
243. HABERMALZ. — Expériences sur la destruction du virus de l'anémie infectieuse du cheval dans le sérum par le formol. *D. t. W.*, 13 déc. 1924 (*B. I. P.*, 1925, 232).
244. ALIVISATOS. — Vaccin antityphoïdique formolé. *C. f. B.*, I, XCV, 1925, 20 (*B. I. P.*, 1926, 643).
245. DURAND. — Action du formol sur quelques microbes toxiques. *C. R. S. B.*, XCII, 1925, 159.
246. SCHÆNING. — *J. of agric. research.*, 1925, 431 (*C. f. B.*, 1925, n° 81, 106).
247. VALLÉE, CARRÉ et RINJARD. — Sur l'immunisation antiaphteuse. *B. S. C. M. V.*, 30 juil. 1925, 297.
248. EDWARDS. — La prévention de la gourme. *J. C. P. T.*, déc. 1925, 256 (*B. I. P.*, 1926, 647).
249. WHERRY et BOWEN. — Detoxication of bacterial vaccines by formaldehyde. *J. I. D.*, déc. 1925, 520 (*B. I. P.*, 1926, 180).

250. VAILLÉE, CARRÉ et RINJARD. — Sur l'immunisation anti-aphteuse par le virus formolé. *R. G. M. V.*, 15 mars 1926, 129.
251. STOCKMAN et MINETT. — Recherches sur le virus de la fièvre aphteuse. *J. C. P. T.*, 31 mars 1926, 1 (*B. I. P.*, 1926, 582).
252. WEINBERG et BAROTTE. — Essais de vaccination contre les anaérobies des traumatoses. *C. B. S. B.*, XCIV, 1926, 312.
253. BIGLIERI, VILLEGAS et BERENDORFF. — Pouvoir immunisant comparatif des vaccins microbiens (éther, chaleur et formol) et de leurs filtrats. *C. R. S. B.*, 8 juil. 1926.
254. LOPEZ y LOPEZ. — La vaccination contre le Rouget (érysipèle du porc) avec des microbes morts et avec des microbes vivants vieillis de faible virulence. *Rev. de Hig. y Savidó pecuar*, juil. 1926, 433 (*B. I. P.*, 1926, 914).
255. CURASSON et DELPY. — Sur l'immunisation contre la peste bovine par le virus formolé. *B. S. C. M. V.*, 30 juil. 1926, 297.
256. DUCLOUX et M<sup>lle</sup> G. CORDIER. — Sur le virus claveleux traité par diverses aldéhydes. *C. R. A. S.*, CLXXXIII, 30 août 1926, 486.
257. VAN SACEGHEM. — Formol-vaccin contre l'avortement épizootique des bovidés. *C. R. S. B.*, 9 oct. 1926.
258. VAN SACEGHEM. — Le formol-vaccin contre l'avortement épizootique des bovidés. *C. R. S. B.*, 5 nov. 1926.
259. STAUB. — Vaccination contre la peste aviaire. *C. R. S. B.*, 13 nov. 1926, 1193.
260. PLANTUREUX. — Traitement antirabique des animaux par un vaccin formolé. *R. G. M. V.*, 15 nov. 1926, 619.
261. BALOZET. — *Pasteurella Bipolaris*. Notes de bactériologie. Vaccination contre le choléra aviaire. *Thèse Med. Vet.*, Paris, 1926.
262. COSTA, BOYER et PLACIDI. — Essai de vaccination antirabique par un vaccin formolé. *C. R. S. B.*, Marseille, 25 janv. 1927, 293.

263. DALSACE et GORY. — Infections typhoïdiques du cobaye, vaccinations croisées. *C. R. S. B.*, XCVI, 1927, 178.
264. GRASSET et GORY. — Sur l'immunisation antityphique du cobaye. Propriétés du sérum des animaux immunisés. *C. R. S. B.*, XCVI, 1927, p. 180.
265. KARMANN. — Immunisierungsversuche bei Gasödemem. *C. f. B.*, I, CIX, 1927, 173 (*B. I. P.*, 1929, 371).
266. PLANTUREUX. — Vaccin antirabique formolé; nouvelle méthode, simple et pratique de vaccination préventive des chiens contre la rage. *B. S. C. M. V.*, 21 juil. 1927, 288.
267. WEINBERG et PRÉVOT. — Recherches sur le « Bacillus Coli » et l'immunisation anticolibacillaire. *C. R. S. B.*, XCVII, 1927, 164.
268. STOCKMAN, MINETT, DAVIES et WATT. — Second rapport du Comité de recherches sur la fièvre aphteuse (Weybridge). Londres, 1927 (*B. I. P.*, 1927, 512).
269. BEDSON, MAITLAND et BURBURY. — Second rapport du Comité de recherches sur la fièvre aphteuse (Lister). Londres, 1927, 69 (*B. I. P.*, 1927, 515).
270. COMBIESCO. — Vaccination anticharbonneuse chez le lapin. *S. Roumaine B. in C. R. S. B.*, XCVII, 1927, 1735.
271. PLANTUREUX. — Thèse doctorat en méd. vétér. Toulouse, 1927.
272. SERGENT, DONATIEN, PARROT, LESTOQUARD et PLANTUREUX. — Études expérimentales sur les piroplasmoses bovines d'Algérie; 2<sup>e</sup> mémoire. Méthodes de prémunition. *Arch. I. P. d'Algérie*, sept. 1927, 245.
273. MINETT. — Immunité dans la fièvre aphteuse. *J. C. P. T.*, 30 sept. 1927, 173 (*B. I. P.*, 1927, 959).
274. GRASSET et GORY. — Vaccination, hyperimmunisation, sérothérapie antityphoïdique expérimentale au moyen d'autolysats formolés. *C. R. S. B.*, 29 oct. 1927.
275. IWANOFF. — Aktive Immunisierung mit Formolvakzine gegen Vakzine. *B. t. W.*, 11 nov. 1927 (*B. I. P.*, 1928, 173).
276. COTONI et CÉSARI. — Streptocoques et immunisation antistreptococcique. *A. I. P.*, déc. 1927, 1270.

277. TURNER. — Reproduction expérimentale de l'hépatite infectieuse nécrosante (Braxy) du mouton australien. Vaccination par les anacultures. *C. R. S. B.*, 3 déc. 1927, 1527.
278. TRUCHE. — Rapport sur les travaux de M. le vétérinaire-major PLANTUREUX relatifs à la vaccination antirabique par les vaccins formolés. *B. A. V.*, 1928, 92.
279. LESBRE et GRANDCLAUDE. — Immunisation expérimentale par voie digestive contre le bacille typhique. *C. R. S. B.*, XCVIII, 1928, 122.
280. BEACH et MICHAELIAN. — L'élimination des réactions obscures par un antigène formolé. *Hilgardia (Berkeley California)*, avril, n° 15 (*R. G. M. V.*, 1928, 114).
281. LAIDLAW et DUNKIN. — Studies against dog distemper, IV : The immunisation of ferrets against dog distemper. *J. C. P. T.*, mars 1928 (*B. I. P.*, 1928, 932).
282. LEVADITI et SANCHIS-BAYARRI. — Essai de vaccination au moyen du neuro-vaccin traité par l'éther, l'acide phénique et le formol. *C. R. S. B.*, 17 mars 1928, 829.
283. HINDLE. — A yellow Fever vaccine. *Brit. M. Jl.*, n° 3518, 976 (*B. I. P.*, 1928, 872).
284. TODD. — Experiments on the virus of fowl-plague. *B. J. E. P.*, avr. 1928, 101 (*B. I. P.*, 1928, 505).
285. VALLÉE, CARRÉ et RINJARD. — Sur la vaccination antiaphteuse. *R. G. M. V.*, 15 mai 1928, 257.
286. WEINBERG et PRÉVOT. — Sérum anticolibacillaire préparé avec des corps microbiens formolés. *C. R. S. B.*, mai 1928, 1209.
287. KONIEFF et RAMSINE. — Essai sur la vaccination contre la rage par le formol-vaccin. *C. R. S. B.*, mai 1928, 1259.
288. GOTZE. — Traitement de la mammite de la vache. *B. t. W.*, 8 juin 1928 (*R. M. V.*, 1930, 371).
289. OLITSKY et LONG. — Effect of formalin on the virus of vesicular stomatitis of horses. *J. E. M.*, juin 1928, 835 (*B. I. P.*, 1928, 1113).
290. PETIT, STEFANOPOULO et AGUESSY. — Le virus de la fièvre jaune. *C. R. S. B.*, XCIX, 1928, 258.

291. LAIDLAW et DUNKIN. — Prophylaxie de la maladie du jeune âge du chien. *J. C. P. T.*, sept. 1928 (*R. M. V.*-1928, 730).
292. WHERRY, LE BLANC, FOSHAY et THOMAS. — The treatment of typhoid fever with detoxicated vaccine. *J. I. D.*, sept. 1928, 189 (*B. I. P.*, 1929, 364).
293. BELIN. — De l'utilisation, des complexes vaccino-aphteux stérilisés, en milieux contaminés. *C. R. S. B.*, 27 oct, 1928, 1291.
294. R. MOUSSU. — Vaccination contre la maladie des chiens par le virus formolé. *B. S. Vet. Prat.*, 14 nov. 1928.
295. HOLLANDE et PENN. — Fonctions antigéniques des vaccins microbiens traités par le sulfo-formol. *C. R. S. B.*, 22 déc. 1928.
296. WEINBERG et BAROTTE. — Essais comparatifs de renforcement de l'immunisation anti-gangréneuse des chevaux producteurs de sérum par des substances aspécifiques ou spécifiques. *C. R. S. B.*, 22 déc. 1928, p. 1921.
297. LÔWENSTEIN. — Nouvelles voies de la prophylaxie antidiphtérique. *Deut. med. Woch.*, 11 janv. 1929, 53.
298. HOLLANDE et PENN. — Processus de guérison observé dans la tuberculose expérimentale du cobaye par l'emploi d'un antiviral tuberculeux sulfo-formolé. *C. R. S. B.*, 2 fév. 1929.
299. NICOLAU, GALLOWAY et STROIAN. — L'immunité dans l'encéphalo-myélite enzootique expérimentale. *C. R. S. B.*, 2 mars 1929.
300. BOQUET et DUJARDIN-BEAUMETZ. — Sur les relations entre le bacille de la peste et le bacille de la pseudo-tuberculose des rongeurs. *C. R. S. B.*, 2 mars 1929.
301. DUCLOUX, RINJARD et M<sup>lle</sup> CORDIER. — Symbiose in vivo du virus claveleux et du virus aphteux. *C. R. A. S.*, 25 mars 1929.
302. RINJARD et M<sup>lle</sup> CORDIER. — Sur la culture in vivo du virus aphteux. *C. R. S. B.*, 13 avril 1929.
303. ARAGAO. — Modernos acquisições sobre a febre amarela experimental. *Archivos de Hygiene*, III, n<sup>o</sup> 2, 1929, 22.

304. KAUDIBA, SOLOWIEFF et TRIODINE. — Nouveaux essais de vaccination contre la fièvre typhoïde par la voie buccale. *C. R. S. B.*, 1929, 621.
305. CURASSON et DELPY. — I. Le vaccin formolé contre la peste bovine. *R. G. M. V.*, 1929, 201.  
II. Le vaccin formolé contre la peste bovine. *B. A. V.*, 1929, 87.
306. PLANTUREUX. — Traitement des animaux après morsure par le vaccin antirabique formolé. *B. A. V.*, mai 1929, 156.
307. LURJE, ROSENBLATT et KOSSAREW. — Die Dysenterie. Anavakzine Shiga-Kruse und ihre vakzinierenden Eigenschaften. *Z. f. Immunitätsf.*, LXI, 1929, 130 (*B. I. P.*, 1930, 363).
308. POVOVICI. — Incercari de vaccinatine contra carbunelui prin lichidul din edeme carbonoase. *Archiv. Veterinaria* nos 5-6, 1929, 164 (*B. I. P.*, 1931, 196).
309. COMERFORD. — Prophylaxie de la maladie des jeunes chiens. *N. A. V.*, juin 1929 (*R. M. V.*, 1930, 52).
310. BULL. — Gangrène gazeuse des béliers. *The Australian V. J.*, 1929 (*R. M. V.*, 1930, 219).
311. DONATIEN, LESTOQUARD et PLANTUREUX. — Essai d'immunisation antiaphteuse. *R. G. M. V.*, 15 août 1929, 449.
312. WHITWORTH. — Memorandum on horse sickness immunization. *P.-A. A. V. C.*, 8 août 1929 (*B. I. P.*, 1931, 201).
313. WALKER. — Rinderpest research in Kenya. *P.-A. A. V. C.*, 8 août 1929 (*B. I. P.*, 1929, 1080).
314. WALKER. — Memorandum on research on East African Swine fever immunization in Kenya. *P.-A. A. V. C.*, 8 août 1929 (*B. I. P.*, 1929, 1080).
315. PARREIRAS. — Algumas observações sobre a vaccina antiamarillica de Aragão. *Sciencia Medica*, VII, n° 8, 1929 (*B. I. P.*, 1930, 568).
316. DALLING. — Maladie du jeune âge du chien. *V. R.*, 14 sept. 1929 (*R. M. V.*, 1930, 52).

317. VERGE. — Les méthodes nouvelles de l'Immunisation.  
*Journées Vétérinaires*, 1929 (*R. M. V.*, oct. 1929).
318. TZEKNOVITZER et GOLDENBERG. — Contribution à l'étude  
du mécanisme de l'immunité dans la rage (*B. I. P.*,  
1930, 365).
319. DALLING, MASON et GORDON. — Dysenterie des agneaux.  
*V. R.*, 12 oct. 1929 (*R. M. V.*, 1929, 874).
320. CURASSON. — Un vaccin économique et facile à préparer  
contre la peste bovine. *R. G. M. V.*, 15 oct. 1929, 584.
321. SKOMORHOFF. — La vaccination contre la fièvre aphteuse  
par la méthode de Vallée, Carré et Rinjard. *R. G.*  
*M. V.*, 15 oct. 1929, 577.
322. LOKHART. — Vaccination contre la maladie des chiens.  
*N. A. V.*, oct. 1929 (*R. M. V.*, 1930, 371).
323. CAMBAU et ARMINGAUD. — Etude de quelques résultats  
cliniques obtenus par l'emploi des autovaccins. *R. V.*,  
oct. 1929.
324. DELPY. — Durée de l'immunité contre la peste bovine et  
immunisation par le vaccin formolé. *B. A. V.*,  
nov. 1929, 336.
325. FORGEOT et NICOLAKI-MAVRIDÈS. — Etudes sur la cla-  
velée (1<sup>er</sup> mémoire) (Discussion Bridré). *B. A. V.*,  
déc. 1929, 390.
326. SKOMORHOFF. — De la vaccination contre la fièvre aph-  
teuse par la voie intra-cutanée. *C. R. S. B.*, 4 janv.  
1930, 8.
327. RAPPORT du Département Vétérinaire des Territoires du  
Nord de la Nigeria pour l'année 1929.
328. WALKER. — Pleuro-pneumonie contagiosa bovum. *Ann.*  
*Report. Depart. agric. Kenya Nairobi*, 1930.
329. MIESSNER et GEIGER. — La destruction du virus de la  
peste porcine par les antiseptiques. *D. t. W.*, 4 janv.  
1930, 1, (*R. G. M. V.*, 1931, 541).
330. FORGEOT et NIKOLAKI-MAVRIDÈS. — Etudes sur la cla-  
velée. Essai de sérothérapie avec le virus formolé.  
*B. A. V.*, févr. 1930, 130.
331. COMPTON. — Immunization in experimental plague by  
subcutaneous inoculation with bacteriophage. Com-

- parison of plain and formaldehyd, treated phage — lysed plague vaccine. *J. I. D.*, févr. 1930, 152 (*B. I. P.*, 1930, 757).
332. STAUB. — Vaccination contre la peste aviaire. *C. R. S. B.*, 1<sup>er</sup> fév. 1930, 294 (*R. G. M. V.*, 1930, 471).
333. CURASSON et HAURAS. — Un vaccin contre la péripneumonie bovine. *B. A. V.*, 6 fév. 1930, 95.
334. BUSSEL et MAYZNER. — Etude sur la vaccination formolée et sur la réaction variolique. *S. Polonaise B.* in *C. R. S. B.*, 14 févr. 1930, 411.
335. TRON. — Tentativi di vaccinazione locale antibatterica per la sterilizzazione dei portatori di baccilli difterici. *Terapia*, fév. 1930, 40 (*B. I. P.*, 1930, 369).
336. CURASSON, DISCHAMPS et ANDRIESKY. — L'immunité locale et la vaccination intradermique dans la peste bovine (*B. I. P.*, 1930, 759).
337. MONTEIRO et TRAVASSOS. — Diagnostic sérologique de la Fièvre Jaune. A propos de la réaction de fixation du complément dans la fièvre jaune. Ses résultats et sa valeur. *S. B. Sao Paulo* in *C. R. S. B.*, CIV, 1930, 697.
338. FORGEOT et NICOLAKI-MAVRIDÉS. — Etudes sur la clavelée (2<sup>e</sup> mémoire). *B. A. V.*, fév. 1930, 130.
339. KLIGLER. — Immunization of chickens against fowl-pox with dead, formolized and phenolized virus. *B. J. E. P.*, fév. 1930, 10 (*B. I. P.*, 1930, 367).
340. PHAM VAN HUYEN. — La vaccination antirabique chez les animaux. Recherches sur un vaccin glycéro-formolé. *Thèse doct. vét.* Paris 1930.
341. VERGE et PHAM VAN HUYEN. — Recherches sur la vaccination antirabique du chien. *R. M. V.*, 1930, 249.
342. GALEA. — Action du formol sur les émulsions de virus rabique de rue; vaccination du lapin contre la rage avec le virus de rue inactivé par le formol. *S. Roumaine B.*, 10 avril 1930, in *C. R. S. B.*, CIV, 520.
343. SCHNELLE. The Laidlaw-Dunkin vaccine. *J. A. V. M. A.*, mai 1930.
344. PEGNEFFI. — Vaccinazione contro la stomatite pustolo-

- contagiosa degli ovini con virus formolato. *Nuovo Ercolani*, 30 avril 1930 (*B. I. P.*, 1930, 762).
345. BROKMAN, BUSSEL et MEYZNER. — Recherches sur l'immunisation par le vaccin tué. *S. Polonaise B.* in *C. R. S. B.*, 27 juin 1930, 775 et 778.
346. GERMINO. — L'impiego di soluzioni idrolizzate di Esaintilentetramina nella preparazione di vaccini batterici. *Gior. Med. Milit.*, juil. 1930, 363 (*B. I. P.*, 1931, 755).
347. PATANÉ. — Osservazioni intorno all'azione disintossicante del formolo sul bacillo tifico. *Ibid.*, juil. 1930, 367 (*B. I. P.*, 1931, 756).
348. CURASSON. — La « blue-tongue ». *R. M. V. Exot.*, juil. 1930, 113.
349. WALDMANN. — La fièvre aphteuse. *R. XI<sup>e</sup>. C. I. M. V. L.*, 1930 (*R. M. V.*, 1930, 670).
350. CARRÉ. — Maladie des chiens; Etiologie et vaccination. *R. XI<sup>e</sup> C. I. M. V. L.*, 1930.
351. DUNKIN. — Maladie des chiens, *R. XI<sup>e</sup> C. I. M. V. L.* 1930.
352. SCHMIDT. — L'effet immunisant du cuti-vaccin antidiphthérique. *S. danoise B.*, 5 juillet 1930, *C. R. S. B.*, CIX, 1351.
353. CURASSON. — Un vaccin contre la péripneumonie bovine *B. A. V.*, 17 juil. 1930, 322.
354. URBANITZKY. — Prophylaxie antidiphthérique dans des établissements fermés au moyen de la pommade spécifique de Löwenstein. *D. med. W.*, 8 août 1930, 1342.
355. GUILLON. — Sur une maladie contagieuse (non classée) observée sur des moutons d'Annam. *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse 1930.
356. ZOCHOWSKI. — Dalsze badania nad pomoren swin *Wia-domisii Weterynaryjne*, 124, 1930 (*R. M. V.*, 1931, 178).
357. SAMUEL et RAIF. — Vaccination contre la piroplasmose équine et les piroplasmoses en Turquie. Constantinople, 1930 (*B. I. P.*, 1931, 541).
358. RIZA ISMAEL et ETEM. — Vaccination contre la peste

- bovine par le virus formolé. Constantinople, 1930 (*R. G. M. V.*, 1931, 285).
359. DU TOIT et ALEXANDER. — L'immunisation des chevaux contre la peste équine avec un virus formolé. 16 th, *R. D. V. S.*, Pretoria, août 1930, 85 (*R. G. M. V.*, 1931, 287).
360. BERGEON et CÉBE. — Au sujet de la vaccination antipestique. *B. A. V.*, oct. 1930, 358.
361. ROBIN. — La vaccination du chien contre la maladie de Carré. *R. M. V.*, déc. 1930, 705.
362. BANZHOF et CURPHEY. — A modified method for the production of antipneumo-coccus serum in horses. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, déc. 1930, 268 (*B. I. P.*, 1931, 413).
363. GALEA. — Recherches sur la vaccination antirabique avec du virus des rues formolé. *Arch. Roum. Patho. Exp. Microb.*, déc. 1930, 447 (*B. I. P.*, 1932, 216).
364. STAMO. — Contributinni la studiul defteriodovariolei pase-rilor. *Archiva Veterina*, XXIII, 1, 1931, 1.
365. BENNER. — Experiments on hog cholera and dog distemper. *C. V.*, janv. 1931 (*B. I. P.*, 1931, 448).
366. LAGRANGE. — Etudes sur la peste aviaire en Egypte. *A. I. P.*, fév. 1931, 208.
367. MORCOS. — Peste aviaire. *V. R.*, 1931, 3 (*R. M. V.*, 1931, 180).
368. WELIKANOW et TOLSTUCHINA. — Recherches sur l'immunité contre les germes de l'œdème malin. *C. f. B.*, I, CXX, 1931, 78 (*B. I. P.*, 1932, 714).
369. CARTAGENOVA et PERANTONI. — Sull'immunizzazione per cutanea contro la diphterite secondo il metodo di Löwenstein. *Igiene Moderna*, n° 2, 1931.
370. MASALORU WATANABÉ. — Sur le vaccin formolé antirabique. *J. Japon. Soc. of Vet. Scie.*, X, n° 1, mars 1931. (*B. I. P.*, 1931, 537).
371. WELIKANOW. — Zur Erforschung der Immunität gegen die Mikroben des malignen Oedems. *Z. f. Immunitätsf.*, 23 mars 1931, 184 (*B. I. P.*, 1931, 943).
372. PRUNIER. — Utilisation de l'huile de ricin dans le traite-

- ment et la prévention de la peste bovine. *B. A. V.*, mars 1931, 153, avec remarque de Curasson, 155.
373. ZINSSER et CASTANEDA. — Studies on typhus fever. Active immunization against typhus fever with formalinized virus. *J. E. M.*, mars 1931, 325 (*B. I. P.*, 1932, 717).
374. BRON. — Vaccination du chien contre la maladie de Carré. *R. M. V.*, avril 1931, 201.
375. MORCOS. — Immunisation contre la variole aviaire. *V. R.*, 25 avril 1931.
376. ZINSSER et CASTANEDA. — Studies on typhus fever. VII Active immunization against Mexican typhus fever with dead virus. *J. E. M.*, avril 1931, 493 (*B. I. P.*, 1932, 717).
377. CURASSON. — Nouvelles recherches sur la peste bovine. *B. A. V.*, 1931, 304.
378. CURASSON. — Essais de vaccination contre la blue-tongue par virus tué. *B. A. V.*, 1931, 324.
379. HILGERS. — Peut-on employer la lymphé formolée dans la vaccination antivariolique? *C. f. B.*, I., CXXIII, 1931, 178 (*B. I. P.*, 1932, 825).
380. BIGLIERI. — Essais de vaccination par des émulsions de neuro-variole tuées par l'éther, l'acide phénique ou le formol. *S. B. Buenos-Ayres* in *C. R. S. B.*, CVIII, 1931, 673.
381. DUNGAL. — Vaccination du mouton et de la souris contre le Vibron septique, agent du « bradsot islandais ». *C. R. S. B.*, CVIII, 1931, 958.
382. BEDSON. — Immunization with killed herpes virus. *B. J. E. P.*, août 1931, 254 (*B. I. P.*, 1932, 215).
383. SAINT-JOHN et HOLT. — A dengue vaccine prepared from *Macacus philippinensis*. *Amer. Il of Trop. Med.*, sept. 1931, 5, 325 (*B. I. P.*, 1932, 215).
384. SAVINO, NEGRETTE et ACUNA. — Préparation, purification et titrage du sérum anti-pneumococcique. *C. R. S. B.*, CVII, 1931, 1207.
385. PATANE. — Observations sur l'action désintoxicante du

- formol sur le bacille du typhus. *Boll. Sez. ital. Soc. Inter. Micro.*, oct. 1931, 678 (*B. I. P.*, 1932, 239).
386. ZINSSER et CASTANEDA. — Perfectionnement de la méthode de production du vaccin avec des *Rickettsia* du typhus mexicain. *Journ. of Immu.*, nov. 1931, 403 (*B. I. P.*, 1932, 718).
387. PLANTUREUX. — Sur le traitement des herbivores après morsure par le vaccin antirabique formolé. *R. G. M. V.* 15 nov. 1931, 649.
388. BAILLY. — La vaccination antirabique dans la pratique vétérinaire. *R. M. V.*, 1931, 929.
389. ANDRIESKY. — Sur la préparation du vaccin contre la peste bovine et son application méthodique. *R. G. M. V.*, 15 déc. 1931, 728.
390. DALLING. — Vaccination contre la maladie des chiens. *V. J.*, déc. 1931.
391. BERGEON et CEBE. — Contribution à l'étude de la vaccination antipestique au moyen des pulpes d'organes. *R. M. V. Exot.*, janv. 1932, 1.
392. CURASSON. — Nouvelles recherches sur le vaccin formolé contre la péripneumonie bovine. *B. A. V.*, 1932, 179.
393. GIBBS. — Immunité, 4<sup>th</sup> *progr. rep.*, etc., 1932, 153 (*B. I. P.*, 1932, 505).
394. DUNGAL. — Recherches bactériologiques sur le bradsot du mouton islandais. *A. I. P.*, 1932, 604.
395. JACOTOT. — I. Recherches sur le virus de la peste bovine et sur l'infection qu'il détermine. — II. Sur le sérum antipestique. — III. Sur la vaccination antipestique par les extraits avirulents de pulpes organiques. *A. I. P.*, 1932, 377, 648, 744.

#### CHAPITRE IV

##### Action du formol sur la Tuberculine.

###### *Rappel :*

396. BOUYEYRON. — Action conjointe de la formaldéhyde et de la chaleur prolongée sur la tuberculine. *C. R. S. B.*, 4 avril 1925.

397. HEYMANS. — Action du formol sur la tuberculine. *C. R. S. B.*, 27 avril 1929.
398. J.-F. HEYMANS et C. HEYMANS. — Action du formol, de l'eau oxygénée et du phosphore blanc sur la tuberculine. *S. belge B.*, 27 avr. 1929 in *C. R. S. B.*, CI, 153.
399. FINZI. — Tuberculine et anaesotuberculine. *Proflassi*, déc. 1930, 161.
400. FINZI. — Caractères de l'anaesotuberculine. *Proflassi*, janv. 1931, 1.
401. LA CLINICA VETERINARIA. — L'anaesotuberculine dans le diagnostic de la tuberculose bovine. Etude comparative sur la valeur des diverses tuberculines, déc. 1931, 967.

### TROISIÈME PARTIE

#### CHAPITRES I ET II

#### Désinfection. Conservation.

*Rappel* : 3, 5, 35, 99, 514.

402. J. BLUM. — Formol als Konservierungsmittel. Vorläufige-Mitteilung. *Zoologischer Anzeiger*, 1893, n° 434.
403. ROUX et TRILLAT. — Essais de désinfection par les vapeurs de formaldéhyde. *A. I. P.*, 1896, 283.
404. BOSC. — Essais de désinfection par les vapeurs de formaldéhyde au moyen des procédés de M. Trillat. *A. I. P.*, 1896, 299.
405. VAILLAND et LEMOINE. — Sur la désinfection par les vapeurs de formaldéhyde. *A. I. P.*, 1896, 481.
406. RECHTER. — Du pouvoir pénétrant de l'aldéhyde formique. *A. I. P.*, 1898, 447.
407. SAUSAJLOV. — Sur des appareils improvisés pour la désinfection par le formol. *Boln. gaset. Botkina*, n° 51, 1902 (*R. M. V.*, 1904, 256).
408. BOFINGER. — Désinfection des crachats tuberculeux.

- Arb. a. d. Kaiserl. Gesundh.*, 1903, 114 (*B. I. P.*, 1903, 759).
409. SPENGLER. — Cultures de bacilles tuberculeux empruntés à des mélanges bactériens et désinfection par la formaldéhyde. *Z. f. H.*, 13 janv. 1903, 20 (*B. I. P.*, 1903, 57).
410. FLUEGGE. — Réponse au précédent travail de Splenger. *Z. f. H.*, janv. 1903, 115 (*B. I. P.*, 1903, 57).
411. KEISAKU KOKUBO. — De la valeur désinfectante de quelques préparations de formaldéhyde. *C. f. B.*, I, CXXXIII, n° 7, 1903, 568 (*B. I. P.*, 1903, 312).
412. WERNER. — Zur Kritik der Formaldehyddesinfektion. *A. f. H.*, I, f. 4, 305 (*B. I. P.*, 1904, 752).
413. ENGELS. — Essais de désinfection des habitations avec la formaldéhyde. *A. f. H.*, XLIX, f. 2, 129 (*B. I. P.*, 1904, 368).
414. ABBÀ et RONDELLI. — Le sublimé corrosif et la formaldéhyde dans la pratique de la désinfection. *C. f. B.*, I. O., 14 mai 1903, 821 (*B. I. P.*, 1903, 504).
415. HERZOG. — Contribution à l'étude expérimentale de la désinfection par la vapeur d'eau chargée d'aldéhyde formique. *C. f. B.*, I. O., 28 juin 1903, 170 (*B. I. P.*, 1903, 759).
416. JORGENSEL. — Untersuchungen über Formaldehyde desinfektion nach der Breslauer Method, speciell Desinfektion von Uniformen betreffend. *Z. f. H.*, 11 déc. 1903, 237 (*B. I. P.*, 1904, 135).
417. TRILLAT. — Sur la présence d'aldéhyde formique dans les fumées de tabac. *C. R. A. S.*, I, 1613 et II, 742, 1904.
418. KISTER et TRAUTMANN. — Des recherches avec la vapeur d'eau chargée de formaldéhyde d'après la méthode de V. Esmarch. *Z. f. H.*, 3 mai 1904, 379 (*B. I. P.*, 1904, 592).
419. SOMMERVILLE. — Experiments on the desinfection of bacillus typhosus with sanitas, formalin, and carbolic acid. *Brit. med. Journ.*, 2 juil. 1904, 15 (*B. I. P.*, 1904, 751).
420. STENSTROM. — Le lait additionné de formol selon le

- procédé de V. Behring. *Revue gén. du lait*, 15 nov. 1904, 49 (*B. I. P.*, 1904, 1030).
421. TRILLAT. — Sur les propriétés antiseptiques de certaines fumées et sur leur utilisation. *C. R. A. S.*, 20 mars 1905, 797; *C. R. S. B.*, 18 mars 1905, 509.
422. SCHAPS. — A propos de la conservation du lait par la formaldéhyde pour l'alimentation des nourrissons. *Z. f. H.*, 19 mai 1905, 247 (*B. I. P.*, 1905, 582).
423. STEINITZ. — Ueber vereinfachte und improvisirte Formaldehyd. Desinfection. *Z. f. H.*, 20 juin 1905, 473 (*B. I. P.*, 1905, 755).
424. FLUGGE. — Einige Vorschläge zur Verbesserung von desinfectionsvorschriften. *Z. f. H.*, 20 juin 1905, 381 (*B. I. P.*, 1905, 755).
425. REICHENBACH. — Die Leistungen des Formaldehyd-Desinfection. *Z. f. H.*, 20 juin 1905, 451 (*B. I. P.*, 1905, 755).
426. PERKUHN. — Recherches sur la désinfection des écuries par les vaporisations de formaldéhyde au moyen de l'appareil de Lingner. *Monatshefte f. Thierheilkunde*, 1905, livres 7 et 8, 289 (*R. G. M. V.*, 1906, VII, 85).
427. SPENGLER. — A propos de la désinfection par la formaldéhyde et de l'isolement des bacilles tuberculeux et d'autres microbes acido-résistants. *Z. f. H.*, 12 sept. 1905, 335 (*B. I. P.*, 1905, 915).
428. CHESTER et BROWN. — Sur l'action de l'aldéhyde formique dans la conservation du lait. *C. f. B.*, II, 28 déc. 1905, 629 (*B. I. P.*, 1906, 240).
429. SCHNURER. — Récentes recherches sur la désinfection des wagons à bestiaux avec les solutions aqueuses de formol. *Z. f. H.*, 1905-1906, 32, 144 (*R. G. M. V.*, 1910, XVI, 318).
430. MC. CLINTIC. — The limitations of formaldehyde gas as a disinfectant. *Hyg. Lab. of the Public Health a Mar. Hosp. Serv. of the U. S. Bull.*, 27, 9 avr. 1906, 112; *B. I. P.*, 1907, 191).
431. PERDRIX. — Transformation réversible du trioxyméthylène en méthanal. Application à l'étude de la stérili-

- sation par le méthanal sec aux températures élevées. *A. I. P.*, 25 nov. 1906, 881; *C. R. S. B.*, 21 juil. 1906, 65 et 23 févr. 1907, 324.
432. EVANS. — La formaldéhyde libérée des solutions aqueuses au moyen du carbure de calcium. *Réun. de l'Assoc. amér. d'Hyg. pub. (Compte-rendu) Mexico-City*, 3 déc. 1906 (*B. I. P.*, 1907, 147).
433. XYLANDER. — Versuche mit einem neuen Formalin-Desinfektionsverfahren « Autan ver fahren ». *Arb. a. d. Kais. Gesurdh*, XXVI, I, 1907, 59 (*B. I. P.*, 1907, 728).
434. MARTINOTTI. — Recherches sur l'action exercée par l'aldéhyde formique sur le développement du bac. tuberculeux et du staph., pyogène, doré. *C. f. B., I. O.*, 5 févr. 1907, 246 (*B. I. P.*, 1907, 319).
435. NIETER. — Ueber die formaldehyddesinfektion mit Autan. *Hyg. Rundsch.*, 13 févr. 1907, 151 (*B. I. P.*, 1907, 727).
436. LUBENAU. — Zur Prüfung von Desinfektionsmitteln. *Ibid.*, 1<sup>er</sup> mars 1907, 266 (*B. I. P.*, 1907, 727).
437. NIETER. — Ueber die Verwendung von para-lysol, einem festen Kresolseifenpräparat, zu Desinfektionszwecken. *Ibid.*, 15 avr. 1907, 451 (*B. I. P.*, 1907, 727).
438. CHRISTIAN. — Kritisches und experimentelles zur Autan-desinfektion. *Ibid.*, 15 mai 1907, 571 (*B. I. P.*, 1907, 725).
439. HAMMERL. — Autan, ein neues Raumdesinfektionsmittel. *Münch. med. Woch.*, 4 juin 1907, 1113 (*B. I. P.*, 1907, 727).
- 440. JEANBRAU et RIMBAUD. — Un procédé pratique de désinfection en surface : la désinfection par l'Autan. *Montpellier médical*, XXV, 1907.
441. PERDRIX. — Action antiseptique du méthanal sec aux différentes températures sur les germes microbiens et, en particulier, sur les spores du bacillus subtilis. *A. I. P.*, 1907, 701.
442. PERDRIX. — Résistance des spores du B. subtilis aux différentes températures dans une atmosphère saturée de méthanal sec. *B. I. P.*, 1907, 728.

443. INGELFINGER. — Désinfection par l'Autan. *Klin. Jahrbuch*, XVIII, f. I, 1-9 (B. I. P., 1908, 142).
444. FRANK. — Essais de désinfection avec l'Autan. *Ibid.*, 10-18 (B. I. P., 1908, 142).
445. PROSKAUER et SCHNEIDER. — Einige Desinfektionsversuche mit Autan. *Ibid.*, 19-34 (B. I. P., 1908, 143).
446. KIRCHGASSER et HILGERMANN. — Formaldehydedesinfektion mit Autan. *Ibid.*, 35-46 (B. I. P., 1908, 143).
447. HILGERMANN et KIRCHGASSER. — Désinfection des armoires à la formaldéhyde. *Ibid.*, 47-58 (B. I. P., 1908, 144).
448. BOCK. — Action désinfectante de l'Autan. *Ibid.*, 59-78 (B. I. P., 1908, 144).
449. TIRABOSCHI. — Azione della formaldeide su alcuni microorganismi, sugli enzimi proteolitici da essi prodotti e sui comuniterreni di coltura. *Policlinico* (section pratique), 1908, 27 (B. I. P., 1909, 935).
450. GEILINGER. — Recherches expérimentales sur la désinfection chimique des crachats tuberculeux. *Archiv. f. Hyg.*, LXXI, f. 1, 87 (B. I. P., 1909, 1064).
451. GUARGENA. — Sulla desinfezione del pulviscolo atmosferico. *Ann. Ig. sperime*, XVIII, f. 4, 1908, 547 (B. I. P., 1909, 184).
452. G. CARTERET. — Sur une réaction simple productrice de gaz désinfectant. *C. R. A. S.*, 13 avr. 1908.
453. M. CARTERET et G. CARTERET. — Réaction thermochimique productrice d'aldéhyde formique. *Communication au Congrès de l'Assoc. pour l'avancement des sciences*. Clermont-Ferrand, 5 août 1908.
454. TRILLAT et LEGENDRE. — Etude sur la toxicité des vapeurs de quelques substances chimiques sur les moustiques, sur la destruction des mouches par le formol. *B. Soc. Path. exot.*, 9 déc. 1908, 605 (B. I. P., 1909, 136).
455. BORMANS. — Sul valore battericida di alcuni nuovi disinfettanti (Desoderol, hermitine e Autan). *Rev. di Ig. e di San. pub.*, XX, 1909 (B. I. P., 1909, 536).
456. TRILLAT. — Sur la désinfection par la combustion incomplète de la paille. *C. R. A. S.*, fév. 1910.

457. HERTZOG et BETZELL. — Zur theorie des Dësinfection.  
*Z. f. Phys. Chim.*, LXVII, 1910, 309 (*B. I. P.*, 1911, 430).
458. CAMPANELLA. — Sulla desinfezione delle stoffe coi vapori di formaldeide. *Ann. Ig Sp.*, XXI, I, 1911, 147 (*B. I. P.* 1911, 919).
459. SCHABLOWSKI. — Etablissements de désinfection de lits de plumes, propagateurs de contagés. *Z. f. H.*, 1<sup>er</sup> mai 1911, 209 (*B. I. P.*, 1911, 920).
460. STADLER. — Sur l'action antiseptique de quelques substances organiques en solution et en vapeur. *Arch. f. Hyg.*, LXXIII, 1911, 195 (*B. I. P.*, 1911, 430).
461. HERZOG et BETZEL. — Contribution à la théorie de la désinfection. *Z. f. physiol. Chemie*, LXXIV, 27 sept. 1911, 221 (*B. I. P.*, 1912, 336).
462. GARNIER. — De la conservation des grains par immersion en solution de formolée. *Semaine agricole*, 2 nov. 1913.
463. LAUBENHEIMER. — Désinfection des habitations dans la tuberculose. *Z. f. H.*, 5 mars 1914, 1 (*B. I. P.*, 1914, 480).
464. PORTIER. — Résistance aux agents chimiques de certaines races de *B. subtilis* provenant des insectes. *C. R. A. S.*, 27 sept. 1915, 397.
465. OWEN. — Valeur comparative des différents antiseptiques utilisables dans les usines du sucre de canne. *C. f. B.*, II, XLV, n° 6-12, 187, 218 (*B. I. P.*, 1916, 592).
466. GAND. — Nouvelle forme d'emploi du formol pour la désinfection aux armées. *C. R. A. S.*, 6 mars 1916, 361.
467. CHEVASSU. — La stérilisation des instruments par les vapeurs de formol. *Société de chirurgie*, 28 fév. 1917 (*R. M. V.*, 1915, 230).
468. BARTHELEMY et GROSS. — Action stérilisante des vapeurs de formol. *A. M.*, 8 avril 1919.
469. SIMONNET. — Le formol dans la conservation des viandes. *R. M. V.*, janv. fév. 1920, 63.
470. STOKVIS. — Emploi de désinfectants liquides pour la stérilisation à basse pression. *C. f. B.*, I, LXXXV, 166, 1920 (*B. I. P.*, 1921, 76).

471. PUNTONI. — Il fumico del tabacco come disinfettante della bocca. *Ann. d'Hygiene*, août 1920, 469 (*B. I. P.* 1921, 423).
472. GEBENBAUER. — Recherches sur l'action désinfectante de solutions aqueuses d'aldéhyde formique. *Arch. f. Hyg.* XC, 1921, 239 (*B. I. P.*, 1924, 37).
473. WOLFF. — La fumée du tabac a-t-elle une action désinfectante? *Ibid.*, XCI, 1922, 332 (*B. I. P.*, 1924, 38).
474. JISUKA. — Sur la désinfection des poils d'animaux. *Journ. Japan. Soc. vet. Sc.*, I, n° 2, juin 1922 (*B. I. P.*, 1923, 278).
475. HAILER. — Bases chimiques de la désinfection. *C. f. B.*, I, LXXXIX, I, 1922 (supplément) (*B. I. P.*, 1923, 701).
476. MULLER. — Du rôle des aldéhydes dans les phénomènes d'antagonisme microbien. *S. belge B.*, 29 mars 1924 in *C. R. S. B.*, XC, 944.
477. COOPER et FORSTNER. — Studies on selective bactericidal action. *Biochem. Journ.*, XXIII, 1924, 941 (*B. I. P.*, 1925, 231).
478. MOUREU et TOUCHAIS. — I. Etudes expérimentales sur la vitalité du bacille tuberculeux dans les livres. — II. Etudes expérimentales de trois procédés de désinfection des livres souillés par les bacilles tuberculeux. *S. B.*, Bordeaux, 1<sup>er</sup> juil. 1924 in *C. R. S. B.*, XCI, 560-562.
479. DOZIER. — Resistance of spores of *B. botulinus* to desinfectants, XVIII, *J. I. D.*, août 1924, 106 (*B. I. P.*, 1925, 104).
480. PLANTUREUX. — Influence de la dessiccation, de la température et de la glycérine sur un virus rabique fixe au 1.500<sup>e</sup> passage. Conservation des moelles rabiques en sérum formolé glyciné et en sérum phéniqué. *C. R. S. B.*, 1925, XCII, 253, 1292.
481. REMLINGER et BAILLY. — Le sérum formolé ne peut pas remplacer la glycérine pour la conservation du virus rabique. *C. R. S. B.*, 2 mai 1925, 1196.

482. DELCOUST et BERNARD. — Action du formol savonneux sur les eaux résiduaires. *C. R. S. B.*, 31 juil. 1926.
483. MILLOT et GIBERTON. — Utilisation, en histologie, des pièces conservées par le formol pour la mise en évidence des graisses. *C. R. S. B.*, 17 déc. 1927.
484. COON. — Some experiments in disinfecting incubators with formaldehyde. *J. A. V. M. A.*, fév. 1928 (*B. I. P.*, 1928, 576).
485. BUSHNELL, PAYNE et COON. — Fumigation of forced-draft incubators. *J. A. V. M. A.*, nov. 1929 (*B. I. P.*, 1930, 772).
486. APPLETON et LEHMER. — The effect of cigarette smoking on the number of bacteria removable in mouth rinsings (*B. I. P.*, 1929, 480).
487. DEVOUASSOUX. — De l'action du formol et de quelques autres substances antiseptiques pour la conservation des sérums. Application au diagnostic. *Thèse vétér.*, Paris, 1930.

### CHAPITRE III

#### Thérapeutique.

*Rappel* : 28.

488. SOLOWIEFF. — Le formol contre le favus. *B. G. T.*, 8 juil. 1902.
489. BETTINI. — Des injections trachéales de formol dans la gangrène pulmonaire. *Gior. del Roy. Soc. et Acad. Vet. Ital.*, 17 oct. 1903 (*R. M. V.*, 1904, 251).
490. SCHJEFLO. — La gale folliculaire et son traitement par l'aldéhyde formique. *Maanedsskrift for Dyrlaeger*, juill. 1904 (*R. G. M. V.*, 1904, IV, 373).
491. LOMAS. — La formaldéhyde en injections intraveineuses. *V. R.*, 11 fév. 1905, 498.
492. SCHWENDIMANN. — Traitement du crapaud avec le formol. *S. A. f. T.*, mars-avr. 1905, 63 (*R. G. M. V.*, 1907).
493. KLAIM. — Un nouveau traitement de la diarrhée des

- veaux. *P. A. V. M. A.*, 15-18 août 1905 (*R. G. M. V.*, 1906, VII).
494. ADRIAN. — Broncho-pneumonie gangrèneuse traitée par les injections intra-trachéales antiseptiques; guérison. *B. S. S. V. L.*, 16 mars 1907, 141.
495. CHENOT. — Emploi du formol dans le traitement des dermatoses suppurées, des extrémités inférieures des membres. *Rec. d'Hyg. et Med. Vet. Milit.*, IX, 3<sup>e</sup> série, 1907, 454.
496. KASTLE et NUTTER. — Remède rapide et efficace contre la tympanite des ruminants. *Gior. del Roy. Soc. et Acad. Vet. Ital.*, 17 oct. 1909.
497. HAJNAL. — Sur la formaldéhyde. *Allatorvosi Lapok*, n<sup>o</sup> 14, 1910 (*R. M. V.*, 1910, 449).
498. UHLAND. — Désinfection interne dans le charbon bactérien et action préventive des solutions de formaldéhyde. *C. f. B., O. Bd.*, 57, Heft 2, 155 (*R. G. M. V.*, 1911, XVII, 283).
499. WILlich. — Les injections de formaldéhyde protègent-elles le lapin contre l'infection charbonneuse? *C. f. B., O.*, LXXI, 1913, 327 (*B. I. P.*, 1914, 623).
500. ROUSS. — La formaline en médecine vétérinaire. *Veterinarni oratch*, 16 fév. 1913.
501. BOUCHET. — Contribution à l'étude des insufflations antiseptiques. *B. A. V.*, 1913, 468.
502. DASTRIE. — Les plaies de guerre et la nature médicatrice. *C. R. A. S.*, 21 oct. 1915.
503. CHOULEUR. — Au sujet des injections intra-trachéales de formol dans le traitement de la gourme grave. *B. A. V.*, 1916, 65.
504. SALVISBERG. — Traitement de la diarrhée coccidienne chez les bovidés. *S. A. f. T.*, juil. 1916.
505. BLANCHARD et GRELLET. — Valeur antiparasitaire du formol. *B. A. M.*, 31 oct. 1916.
506. LEPINAY. — Contribution au traitement des lymphangites du cheval. *Soc. Patho. comparée*, janv. 1917.
507. Paul CARNOT. — Rapport sur l'état actuel de la question des antiseptiques. *C. R. S. B.*, 16 déc. 1918.

508. FROST. — Le formol dans le traitement des mammites.  
*R. of the New-York State. Vet. College for 1916-1917.*  
Albany, 1918, 162 (*R. G. M. V.*, 1919, 644).
509. WAY et HAGAN. — Traitement de la coccidiose bovine.  
*C. V.*, janv. 1920.
510. LANG. — Traitement des coliques par la solution saline de  
formol. *V. J.*, vol. 77, n° 4.
511. FLYNN. — The Treatment of Follicular mange in Dogs  
with formalin. *N. A. V.*, mai 1921.
512. David IMRIE. — Quelques usages du formol. *V. J.*, août  
1921 (*R. G. M. V.*, 1920, 371).
513. WILLIAMS and SHAW. — The use, with excellent résultats,  
of phenol and formaldehyd in cases of foot rot in  
cattle. *N. A. V.*, déc. 1921.
514. MULDOON. — The clinical therapeutics of formalin and the  
formalin containing prescriptions. *N. A. V.*, avr. 1922,  
211.
515. Mac CUNN. — The intraveinuous injection of a solution of  
formaldehyd in purpura hæmorrhagica in horses.  
*V. J.*, juin 1923, 206.
516. SEDDON. — Traitement de la mammite streptococcique  
par l'administration buccale de formaline. *Scie. Bull.*,  
n° 24 (New South Wales), avr. 1925.
517. VAN DEN ECKHOUT. — Eléments de thérapeutique générale  
vétérinaire et de pharmaco-dynamie. *C. Bothy*,  
Bruxelles, 1926, 117.
518. CAMBEAU. — De la valeur curative des injections intra-  
veineuses de formol. *R. V.*, mars 1926, 153.
519. Linton ROBERTSON. — L'hémoglobininurie, son traitement  
par le sel et le formol. *V. R.*, 18 sept. 1926, 862.
520. D. IMRIE. — Traitement du purpura hémorragique par  
injections intraveineuses de formol. *V. R.*, 16 oct.  
1926, 942.
521. CHAMBERS. Injection intraveineuse de formol dans le  
traitement de la pneumonie du cheval. *V. J.*, août  
1927, 406.
522. TUTT. — Traitement de la maladie de Johne par des

- injections intraveineuses de formol. *J. C. P. T.*, août 1927.
523. L. SHEATHER. — The treatment of John's disease by the intravenous injection of formalin. *J. C. P. T.*, 30 sept. 1927, 224.
524. LABORDERIE. — Traitement de l'anasarque par les injections intraveineuses de formol. *B. S. S. V. L.*, 3 juil. 1928.
525. SIEVERS. — Le formol dans les plaies ulcérées. *Revista de la Fac. de Med. Vet. (La Plata)*, II, n° 3, août 1928.
526. JOURNÉE. — Traitement d'un phlegmon gazeux par la médication formolée. *R. M. V.*, 1929, 267.
527. VAL. — Contribution à l'étude de la thérapeutique générale des infections par les injections intraveineuses de formol additionné de sérum et d'adrénaline. *Thèse med. vét.*, Lyon, 21 juin 1929.
528. Mac CUNN. — Entérite hémorragique du chien. *V. R.*, 12 oct. 1929 (*R. M. V.*, 1930, 53).
529. WILKINSON. — Mammite de la vache. *V. R.*, 30 nov. 1929 (*R. M. V.*, 1930, 54).
530. BOUCHET et JOLY. — Considérations sur une enzootie d'affections typhoïdes. *Rev. Vet. Milit.*, 1930, 82.
531. FRÖHNER. — Traitement du crapaud par le formol. *Tierärztliche Rundschau*, 1930, n° 8.
532. GEORGES. — Traitement de l'anasarque par les injections intraveineuses de formol. *Rev. Vet. Milit.*, 31 déc. 1931, 487.
533. GALLOWAY. — Chemotherapeutics experiments. *4 th Progress Report*, etc., 242 et 248 (*B. I. P.*, 1932, 507).

### ADDITIF

534. RICHART. — Rapport sur le fonctionnement des Services vétérinaires du département de la Seine-Inférieure en 1926, Rouen, 1927.
535. MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE. — L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine chez l'homme. Application à la prophylaxie de la diphtérie. *A. I. P.*, 1928, 1010.
536. FITZGERALD. — L'anatoxine diphtérique dans la prévention de la diphtérie au Canada. *A. I. P.*, 1928, 1089.
537. VAN BËCHEL. — Rapport sur les renseignements et les résultats acquis en Belgique concernant les diverses méthodes d'immunisation artificielle active contre la diphtérie. *A. I. P.*, 1928, 1098.
538. NECHTCHADIMENKO. — L'action préventive de l'anatoxine diphtérique par la trachée chez l'animal d'expérience. *A. I. P.*, 1928, 1129.
539. BOGOLUBOFF. — Quelques faits au sujet de l'action de la formaline sur la gélatine liquéfiée par des staphylocoques. *Rousski Wratch*, 24 fév. et 9 mars 1907, 254, 263 (*B. I. P.*, 1907, 429).
540. COSTA, BOYER et JAUR. — Utilisation de la gélatine formolée pour le précipito-diagnostic de la fièvre typhoïde. *C. R. S. B.*, Marseille, 27 avr. 1927, in *C. R. S. B.*, 24 mai 1927.
541. Jeanne LOMMEL. — Influence du phénol du formol et de certaines associations microbiennes sur les propriétés biochimiques du colibacille. *S. Belge B.*, 26 juin 1926 in *C. R. S. B.*, XCV, 1926, 711.



